25.02.2005

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 Date of Application: 2004年 2月27日

出 願 番 号 Application Number: 特願2004-054451

[ST. 10/C]:

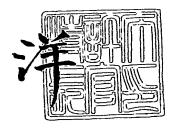
[JP2004-054451]

出 願 人 Applicant(s):

エーザイ株式会社

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2005年 3月31日





特許願 【書類名】

EP04EE0201 【整理番号】 平成16年 2月27日 【提出日】 特許庁長官殿 【あて先】 A61K 31/00 【国際特許分類】 A61K 31/44

C07D213/00 C07D239/00

【発明者】

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 【住所又は居所】

研究所内 松嶋 知広

【氏名】

【発明者】

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 【住所又は居所】

研究所内

高橋 恵子 【氏名】

【発明者】

エーザイ株式会社 筑波 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 【住所又は居所】

研究所内

船坂 勢津雄 【氏名】

【発明者】

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波 【住所又は居所】

研究所内

尾葉石 浩 【氏名】

【特許出願人】

000000217 【識別番号】

東京都文京区小石川4丁目6番10号 【住所又は居所】

エーザイ株式会社 【氏名又は名称】

内藤 晴夫 【代表者】

【手数料の表示】

004983 【予納台帳番号】 21,000円 【納付金額】

【提出物件の目録】

特許請求の範囲 1 【物件名】

明細書 1 【物件名】 要約書 1 【物件名】

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式

【化1】

$$\begin{array}{c|c}
R^{4} & R^{5} & R^{8} \\
R^{7} & N & W & R^{9} \\
R^{7} & N & N & R^{9} \\
R^{1} & N & N & R^{2} & (I)
\end{array}$$

(式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基 、Сз - 1 0 シクロアルキル基、С 6 - 1 0 アリール基、С 1 - 6 アルコキシ基、 5 ~ 1 0 員へテロアリール基、 $3\sim1$ 0 員非芳香族へテロ環式基または式- N R 1 1 a R 1 1 b (式中、 R^{1} 1 2 および R^{1} 1 1 1 は、同一または異なって、水素原子、 C_{1} 2 6 アルキル 基、С3-6アルケニル基、С3-6アルキニル基、С3-10シクロアルキル基、С6 - 1 0 アリール基、C₁₋₆ アルコキシ基、5~10員へテロアリール基または4~10 員非芳香族へテロ環式基を意味する。ただし、R^{1la}およびR^{llb}は、下記置換基群 aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

「置換基群al

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

[置換基群 b]

C1-6 アルキル基、C2-6 アルケニル基、C2-6 アルキニル基、C3-10 シクロ アルキル基、С6-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族 ヘテロ環式基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆アルケニルオキシ基、C₃₋₆アルキニ ルオキシ基、С3-10シクロアルコキシ基、С6-10アリールオキシ基、5~10員 ヘテロアリールオキシ基、4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、C1-6アルキルチオ 基、С3-6アルケニルチオ基、С3-6アルキニルチオ基、С3-10シクロアルキル チオ基、C6-10アリールチオ基、5~10員ヘテロアリールチオ基、4~10員非芳 香族ヘテロ環チオ基および式-T¹-T²-T³

(式中、 T^1 は、単結合または C_1 - 6 アルキレン基を意味する。

れる基、式-〇-C(=〇)-で表される基、式-SО2-〇-で表される基、式-〇- SO_2 -で表される基、式 $-NR^{T-1}$ -で表される基、式-C (=0) $-NR^{T-1}$ -で表 される基、式 $-NR^{T-1}-C$ (=0) -で表される基、式 $-SO_2-NR^{T-1}-$ で表され る基または式-NRT1-SO2-で表される基を意味する。

 T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル 基、С3-10シクロアルキル基、С6-10アリール基、5~10員へテロアリール基 または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

 R^{T-1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していて もよい。

[置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C1 - 6 アルキ ル基、C 2 - 6 アルケニル基、C 2 - 6 アルキニル基、C 3 - 1 0 シクロアルキル基、C 6-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、 C1-6アルコキシ基およびC1-6アルキルチオ基。) で表される基を意味する。

ただし、 R^1 は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有してい てもよい。

 R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸 基、シアノ基、トリフルオロメチル基、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C 2-6アルキニル基、C1-6アルコキシ基、アミノ基、モノーC1-6アルキルアミノ 型、ジーC₁₋₆アルキルアミノ基、式−CO-R¹² (式中、R¹²は、水素原子、水 酸基、С1-6アルキル基、С1-6アルコキシ基、アミノ基、モノーС1-6アルキル アミノ基またはジーC1-6アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。 R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。

R⁹ は、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋ 1 0 シクロアルキル基、C6 − 1 0 アリール基、C3 − 1 0 シクロアルキルC1 − 6 アル キル基、C6-10アリールC1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、5~10員へ テロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリールС1-6 アルキル基、3~10員非芳香族ヘテロ環С1-6アルキル基または式-NR11aR1 ^{1 b} (式中、R^{1 1 a} およびR^{1 1 b} は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基 を意味する。

ただし、R⁹は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有してい てもよい。

 V^1 および V^2 は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

Wは、単結合、式-C($R^{W\ 1}$)($R^{W\ 2}$)-(式中、 $R^{W\ 1}$ および $R^{W\ 2}$ は、同一ま たは異なって、水素原子、ハロゲン原子、С1-6アルキル基またはС1-6アルコキシ 基を意味する。)で表される基または式 $-N(R^{W3})-($ 式中、 R^{W3} は、水素原子ま たはС1-6アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。

Xは、式-C(R^{10}) =(式中、 R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6 アルキル基、C2-6 アルケニル基、C2-6 アルキニル基、式-CO-R¹² (式中、 R^{12} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表され る基または窒素原子を意味する。

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式-N (R^{Y}) - (式中、 R^Y は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味す る。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項2】

R¹ が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有し ていてもよいС1-6アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれ らの水和物。

【請求項3】

 R^1 が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基で ある請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

「置換基群 d]

アミノ基、モノーC1-6アルキルアミノ基およびジーC1-6アルキルアミノ基。

【請求項4】

R¹ が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有し ていてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基である請求項1記載の化合物もしくはその 塩またはそれらの水和物。

【請求項5】

R¹が、式

【化2】



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。) で表される基または

【化3】

(III)

(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基 、スルホニル基または式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は、水素原子または C_1-6 アルキル基 を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である請求項1記載の化合物も しくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式(II)および式(III)で表される基は、上記請求項1に記載の置 換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

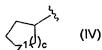
【請求項6】

R¹が、式-NR^{11a}R^{11b} (式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記請求項1に 記載の R^{1} 1 a および R^{1} 1 b と同意義を意味する。)で表される基である請求項1記載 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項7】

 R^1 が、式 $-NR^{1}$ CR^{1} CR^{1} ル基を意味する。 R^{1} 1 d は、 C_{1} - 6 アルキル基または式

【化4】



(式中、cは、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル 基、スルホニル基または式 $-NR^{Z-1}$ - (式中、 R^{Z-1} は、水素原子または C_1 - 6 アル キル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、R ^{1 1 d} は上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有して いてもよい。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの 水和物。

【請求項8】

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または Cı-6アルキル基である請求項1~7のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

【請求項9】

R®が、水素原子である請求項1~8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

【請求項10】

V¹が、酸素原子である請求項1~9のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

【請求項11】

Xが、式-C $(R^{10a}) = (式中、R^{10a}は、水素原子、ハロゲン原子またはシア$ ノ基を意味する。)で表される基である請求項1~10のいずれか1項記載の化合物もし くはその塩またはそれらの水和物。

【請求項12】

Xが、窒素原子である請求項1~10のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

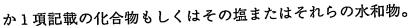
【請求項13】

Yが、酸素原子である請求項1~12のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

【請求項14】

意味する。) で表される基であり、かつ V² が、硫黄原子である請求項1~13のいずれ

出証特2005-3028511



【請求項15】

Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、硫黄原子である請求項 $1\sim13$ の いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項16】

Wが、式-N (R^{W3}) - (式中、R^{W3}は、上記請求項1に記載のR^{W3}と同意義を 意味する。)で表される基であり、かつ $\mathsf{V}^{\,2}$ が、酸素原子である請求項 $\mathsf{1} \sim \mathsf{1}^{\,2}$ のいずれ か1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項17】

Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である請求項 $1\sim 13$ の いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項18】

 R^9 が、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキ ルС1-6アルキル基、С6-10アリールС1-6アルキル基、5~10員へテロアリ ールС1-6アルキル基または3~10員非芳香族ヘテロ環С1-6アルキル基である請 求項1~17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹は、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換 基を有していてもよい。

【請求項19】

R⁹ が、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基またはC₆₋₁₀ アリールC₁ - 6 アルキル基である請求項1~17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩または それらの水和物。

ただし、R⁹は、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換 基を有していてもよい。

【請求項20】

Wが、式-C(R^{W1})(R^{W2})-(式中、R^{W1} およびR^{W2} は、上記請求項1に 記載の $R^{W\ 1}$ および $R^{W\ 2}$ と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ $V^{\ 2}$ が、酸 素原子である請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの 水和物。

【請求項21】

Wが、式 $-CH_2$ -で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である請求項 $1\sim13$ のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項22】

 R^9 が、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基 、モノーC6-10アリールアミノ基、モノー5~10員へテロアリールアミノ基または モノー4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である請求項1~13、20および21のい ずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹は、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換 基を有していてもよい。

【請求項23】

 R^9 が、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基またはモノー C_{6-10} アリールア ミノ基である請求項1~13、20および21のいずれか1項記載の化合物もしくはその 塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹は、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換 基を有していてもよい。

【請求項24】

請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子 受容体阻害剤。

【請求項26】

請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤

【請求項27】

請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

【請求項28】

腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌で ある請求項27記載の抗腫瘍剤。

【請求項29】

請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体

【技術分野】

【0001】 本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有する新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

【背景技術】

[0002]

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体(Hepatocyte growth factorreceptor;以下、「HGFR」と略す)の過剰発現が報告されている(非特許文献1)。これら腫瘍細胞に発現したHGFRは、恒常的に、または肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor;以下。「HGF」と略す)に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己リン酸化を起こすため、癌悪性化(異常増殖、浸潤または転移能亢進)に関与しているものと考えられている。

また、HGFRは、血管内皮細胞にも発現しており、HGFがHGFRを刺激し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与することが報告されている(非特許文献 2)。

さらに、HGF拮抗ペプチドであるNK4が、HGF-HGFRシグナルを遮断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告されている(非特許文献3、4)。

したがって、HGFR阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌 転移抑制剤として有用であることが期待される。

HGFR阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献1、2および3がある。しかしながら、特許文献1に記載されている化合物はインドリノン誘導体、特許文献2に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン誘導体、特許文献3に記載されている化合物はイミダゾール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許 文献4に開示されている。しかしながら、特許文献4には、本発明に係る化合物は記載さ れておらず、また、特許文献4に開示された化合物のHGFR阻害作用についても開示さ れていない。

【特許文献1】国際公開第02/096361号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/000660号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/087026号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第02/32872号パンフレット

【非特許文献 1】 Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

【非特許文献 2】 Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

【非特許文献 3】 British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

【非特許文献 4】 Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

[0003]

本発明の目的は、生体内におけるHGFRを介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

[0004]

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(I)で表される新 出証特2005-3028511 規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたHGFR阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1] 一般式

[0005]

【化1】

[0006]

(式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $5\sim1$ 0 員へテロアリール基、 $3\sim1$ 0 員非芳香族へテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 S_{2-10} ラフェリール基または S_{2-10} アリール基または S_{2-10} アリール基まだは S_{2-10} ステロアリール基または S_{2-10} では、 S_{2-10} では、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

「置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

「置換基群 b]

 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $3\sim10$ 員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルケニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 $S\sim10$ 員 ヘテロアリールオキシ基、 $S\sim10$ 員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $S\sim10$ 員 ステロアリールチオ基、 $S\sim10$ 員 ステロ環チオ基および式ー $S\sim10$ 日 ステロアリールチオ基、 $S\sim10$ 員 ステロアリールチオ基、 $S\sim10$ 員 ステロアリールチオ基、 $S\sim10$ 員 ステロアリールチオ基、 $S\sim10$ 員 ステロアリールチオ基 ステロ環チオ基および式ー $S\sim10$ 日 ステロアリールチオ基 ステロ環チオ基および式ー $S\sim10$ 日 ステロアリールチオ基 ステロ環チオ基および式ー $S\sim10$ 日 ステロアリールチオ基 ステロ環チオ基および式ー $S\sim10$ 日 ステロアリールチオ

(式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する。

 T^2 は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-C (=0) -O-で表される基、式-O-C (=0) -で表される基、式 $-SO_2$ -O-で表される基、式-O- SO_2 -で表される基、式 $-NR^{T-1}$ -で表される基、式-C (=0) $-NR^{T-1}$ -で表される基、式 $-SO_2$ - NR^{T-1} -で表される基、式 $-SO_2$ - NR^{T-1} -で表される基または式 $-NR^{T-1}$ - SO_2 -O-で表される基を意味する。

 T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基または $4\sim10$ 員非芳香族へテロ環式基を意味する。

 $R^{T \ 1}$ は、水素原子または $C_{1 \ - \ 6}$ アルキル基を意味する。)で表される基。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、C₁₋₆アルキ 出証特2005-3028511 ル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $3\sim10$ 員非芳香族へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルチオ基。)で表される基を意味する。ただし、 R^1 は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

 R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、式ー $CO-R^{1-2}$ (式中、 R^{1-2} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。 R^8 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。

 R^9 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-1} の シクロアルキル基、 C_{6-1} の アリール基、 C_{3-1} の シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-1} の アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 S_{-1} の 員へテロアリール基、 S_{-1} の 員非芳香族へテロ環式基、 S_{-1} の 員へテロアリール S_{1-6} アルキル基、 S_{-1} の 員非芳香族へテロ環 S_{-1-6} アルキル基または式 S_{-1-6} アルキル基または式 S_{-1-6} アルキル基または式 S_{-1-6} で表される基を意味する。

ただし、R⁹は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

 V^1 および V^2 は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

Wは、単結合、式-C($R^{W\,1}$)($R^{W\,2}$)-(式中、 $R^{W\,1}$ および $R^{W\,2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1\,-\,6}$ アルキル基または $C_{1\,-\,6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基または式-N($R^{W\,3}$)-(式中、 $R^{W\,3}$ は、水素原子または $C_{1\,-\,6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)

Xは、式-C($R^{1\ 0}$) = (式中、 $R^{1\ 0}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1\ -\ 6}$ アルキル基、 $C_{2\ -\ 6}$ アルケニル基、 $C_{2\ -\ 6}$ アルキニル基、式 $-CO-R^{1\ 2}$ (式中、 $R^{1\ 2}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y)-(T_1, R^Y)$ は、水素原子または C_1-G アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [2] R^1 が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [3] R^1 が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい C_1 6 アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

「置換基群 d]

アミノ基、モノーC1-6アルキルアミノ基およびジーC1-6アルキルアミノ基。

[4] R^1 が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい $3\sim 1$ 0 員非芳香族ヘテロ環式基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[5] R¹が、式

【0007】

(II)

[0008] (式中、 a は、1 ないし4 の整数を意味する。) で表される基または [0009]【化3】

$$\left\langle \begin{array}{c} N \\ \downarrow \\ \downarrow \\ \rangle_b \end{array} \right\rangle$$
 (III)

[0010]

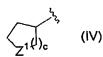
(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基 、スルホニル基または式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基 を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物もしく はその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式 (II) および式 (III) で表される基は、上記[1]に記載の置換基 群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[6] R^1 が、式 $-NR^{1}$ a R^{1} b (式中、 R^{1} a および R^{1} b は、上記[1]に 記載の $R^{\,1\,\,1\,\,a}$ および $R^{\,1\,\,1\,\,b}$ と同意義を意味する。)で表される基である $[\,1\,]$ 記載の化 合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

 $_{\rm L}$ ルキル基を意味する。 ${\rm R}^{\,
m l}$ は、 ${\rm C}_{\,
m l}$ - 6 アルキル基または式

[0011] 【化4】



[0012]

(式中、<math>cは、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル 基、スルホニル基または式 $-NR^{2}$ 1 -(式中、 R^{2} 1 は、水素原子または C_1 - 6 アル キル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、R ^{1 1 d} は上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していて もよい。) で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。 [8] R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子ま たはC₁₋₆アルキル基である[1]~[7]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

- [9] R^8 が、水素原子である[1] \sim [8]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。
- $\begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$ V^1 が、酸素原子である $\begin{bmatrix} 1 \end{bmatrix}$ \sim $\begin{bmatrix} 9 \end{bmatrix}$ のいずれか1 記載の化合物もしくはその塩ま たはそれらの水和物。
- $\begin{bmatrix}1&1\end{bmatrix}$ Xが、式-C (R^{10a}) = (式中、 R^{10a} は、水素原子、ハロゲン原子また はシアノ基を意味する。)で表される基である[1]~[10]のいずれか1記載の化合物も しくはその塩またはそれらの水和物。
- $[1\ 2]$ Xが、窒素原子である $[1]\sim[1\ 0]$ のいずれか1記載の化合物もしくはその塩ま たはそれらの水和物。
- [13] Yが、酸素原子である $[1]\sim[12]$ のいずれか1記載の化合物もしくはその塩ま たはそれらの水和物。
- [14] Wが、式-N(R^{W3})-(式中、R^{W3}は、上記[1]に記載のR^{W3}と同意義 を意味する。)で表される基であり、かつ $\mathsf{V}^{\,2}$ が、硫黄原子である $[\,1\,]$ \sim $[\,1\,3\,]$ のいずれ か1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [15] Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、硫黄原子である[1] \sim [1 3]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [16] Wが、式-N(R^{W3})-(式中、R^{W3}は、上記[1]に記載のR^{W3}と同意義

を意味する。)で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である $[\,1\,]$ \sim $[\,1\,3\,]$ のいずれ か1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である[1] \sim [1 3]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18] R⁹が、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロ アルキルC1-6アルキル基、С6-10アリールС1-6アルキル基、5~10員ヘテ ロアリールC1-6アルキル基または3~10員非芳香族ヘテロ環С1-6アルキル基で ある[1]~[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹ は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を 有していてもよい。

[19] R^9 が、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリー ルC₁₋₆ アルキル基である[1]~[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩また はそれらの水和物。

ただし、R⁹は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を 有していてもよい。

[20] Wが、式-C(R^{W1})(R^{W2})-(式中、R^{W1}およびR^{W2}は、上記[1] に記載の $R^{W\,1}$ および $R^{W\,2}$ と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ $V^{\,2}$ が、 酸素原子である[1]~[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水 和物。

 $[2\ 1]$ Wが、式-CH $_2$ ーで表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である[1] \sim [13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[22] R^9 が、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{3-10} シクロアルキルア ミノ基、モノーC6-10アリールアミノ基、モノー5~10貝へテロアリールアミノ基 またはモノー4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である[1]~[13]、[20]および[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を 有していてもよい。

[23] R^9 が、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基またはモノー C_{6-10} アリ ールアミノ基である[1]~[13]、[20]および[21]のいずれか1記載の化合物もしく はその塩またはそれらの水和物。

ただし、R⁹ は、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を 有していてもよい。

[24] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[25] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因 子受容体阻害剤。

[26] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害

[27] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[28] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵 巣癌である[27]記載の抗腫瘍剤および

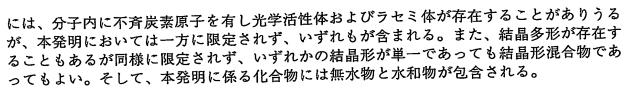
[29] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤 を提供する。

[0013]

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説 明する。

[0014]

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本 発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異 性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定される ものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物



[0015]

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生 じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて 本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範 囲に包含される。

[0016]

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, Nージベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

[0017]

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する

[0018]

「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i-プロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-プチル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基)、2-ブチル基(i-プチル基)、2-ブチル基(i-プチル基(i-プチル基)、2-ブチル基(i-プチル基(i-プチル基)、i- ベンチル基、i- ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル 基、i- ベンチル 基、i- ベンチル 基、i- ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル エー ベンチル 基、i- ベンチル 基、i- ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル エー ベンチル 基、i- ベンチル エー ベンチル エー

[0019]

「 C_{2-6} アルケニル基」とは、二重結合を1 個有する、炭素数2 ないし6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基(ビニル基)、1 ープロペニル基、2 ープロペニル基(アリル基)、1 ープテニル基、2 ープテニル基、3 ープテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

[0020]

「 C_{3-6} アルケニル基」とは、二重結合を1 個有する、炭素数3 ないし6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロペニル基(アリル基

)、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。 [0021]

「C 2 - 6 アルキニル基」とは、三重結合を 1 個有する、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状 または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル 基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル 基、ヘキシニル基などがあげられる。

[0022]

「Сз-6アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状 または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基、2-ブチ ニル基、3-プチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

[0023]

「С1-6アルキレン基」とは、上記定義「С1-6アルキル基」からさらに任意の水 素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1,2 - エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタ メチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

[0024]

「Сз-10シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環の飽 和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シ クロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニ ル基、シクロデシル基、ビシクロ[2.1.0]ペンチル基、ビシクロ[3.1.0]ヘキシ ル基、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル基、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基 (ノルボルニル基)、ビシクロ[3.3.0]オクチル基、ビシク ロ[3. 2. 1]オクチル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル基、ビシクロ[4. 3. 0]ノ ニル基、ビシクロ[3.3.1]ノニル基、ビシクロ[4.4.0]デシル基(デカリル基) 、ビシクロ[3.3.2]デシル基などがあげられる。

[0025]

「С 6 - 1 0 アリール基」とは、炭素数が 6 ないし 1 0 個の芳香族の炭化水素環式基を 意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基 、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。

[0026]

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[0027]

「5~10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり 、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し 、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル 基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル 基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジ ル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、 プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、 シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチア ゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベン ズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル 基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾ リル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基な どがあげられる。

「5~10員へテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリ ル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリ ル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

[0028]

「3~10員非芳香族へテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでい てもよい、
- (5) 単環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有 する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、ア ゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラ ジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1 , 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフ リル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒ ドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3~10員非芳香族へテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジ ニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニ ル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テ トラヒドロフリル基をあげることができる。

[0029]

「4~10員非芳香族へテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでい てもよい、
- (5) 単環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有 する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピ ロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼ パニル基、ジアゾカニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチ オモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、 ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジ ニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「4~10員非芳香族へテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピロリジ ニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニ ル基、チオモルホリニル基、1、1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル 基をあげることができる。

[0030]

「C3-10シクロアルキルC1-6アルキル基」とは、上記定義「C1-6アルキル 基」中の任意の水素原子を、上記定義「С3-10シクロアルキル基」で置換した基を意 味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチ ルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル 基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルメチ ル基 (ノルボルニルメチル基)、ビシクロ[4.4.0]デシルメチル基 (デカリルメチル 基) などがあげられる。

[0031]

「С6-10アリールС1-6アルキル基」とは、上記定義「С1-6アルキル基」中 の任意の水素原子を、上記定義「С6-10アリール基」で置換した基を意味し、具体例 としては、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、 1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基などがあげられる。

[0032]

「5~10員へテロアリールC1-6アルキル基」とは、上記定義「C1-6アルキル 基」中の任意の水素原子を、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」で置換した基を意 味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダンリルメチル基、トリアンリルメチル基、テトランリルメチル基、チアンリルメチル基、ピランリルメチル基、イソオキサンリルメチル基、イソチアンリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアンリルメチル基、オキサンアンリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピリジンニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダンリルエチル基、トリアンリルエチル基、テトランリルエチル基、チアンリルエチル基、インチアンリルエチル基、オキサンリルエチル基、インオキサンリルエチル基、インチアンリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアンリルエチル基、オキサジアンリルエチル基、オキサジアンリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

「 $5\sim10$ 貝へテロアリールC $_{1-6}$ アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

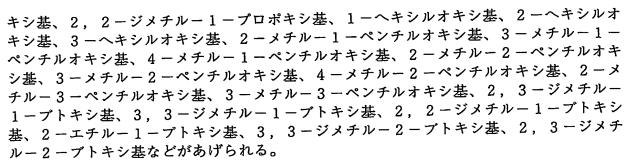
[0033]

「3~10員非芳香族へテロ環C₁₋₆アルキル基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキ ル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3~10員非芳香族へテロ環式基」で置換した 基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジ ニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペ ラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル 基、チオモルホリニルメチル基、1、1-ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラ ニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラ ニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチ オピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニ ルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、ア ゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基 、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1,1-ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テ トラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テ トラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエ チル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

「 $3\sim10$ 員非芳香族へテロ環 C_{1-6} アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

[0034]

「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基(i-プロポキシ基(i-プトキシ基)、2-メチルー2-プロポキシ基(t-プトキシ基)、1-プトキシ基(n-プトキシ基)、2-プトキシ基(n-プトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、1-ペンチルカトシ



[0035]

[0036]

「 C_{3-6} アルケニルオキシ基」とは、上記定義「 C_{3-6} アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基(アリルオキシ基)、2-プテニルオキシ基、3-プテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

[0037]

「 C_{3-6} アルケニルチオ基」とは、上記定義「 C_{3-6} アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基(アリルチオ基)、2-プテニルチオ基、3-プテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

[0038]

「 C_{3-6} アルキニルオキシ基」とは、上記定義「 C_{3-6} アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

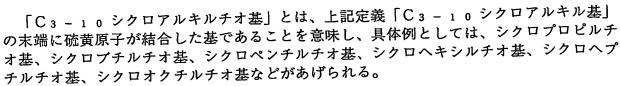
[0039]

「 C_{3-6} アルキニルチオ基」とは、上記定義「 C_{3-6} アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-プチニルチオ基、3-プチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

[0040]

「 C_{3-10} シクロアルコキシ基」とは、上記定義「 C_{3-10} シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロプトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

[0041]



[0042]

「С6-10アリールオキシ基」とは、上記定義「С6-10アリール基」の末端に酸 素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキ シ基、2ーナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキ シ基などがあげられる。

[0043]

「С6-10アリールチオ基」とは、上記定義「С6-10アリール基」の末端に硫黄 原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチル チオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ 基などがあげられる。

[0044]

「5~10員へテロアリールオキシ基」とは、上記定義「5~10員へテロアリール基 」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基 、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基 、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリル オキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オ キサジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ 基、ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

[0045]

「5~10員へテロアリールチオ基」とは、上記定義「5~10員へテロアリール基」 の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チ エニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリル チオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾ リルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリ ジルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニ ルチオ基などがあげられる。

[0046]

「4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ 環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジ ニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼパニルオキシ基、ア ゾカニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ 基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1, 1ージオキソチオモルホリ ニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラ ニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基など があげられる。

[0047]

「4~10員非芳香族へテロ環チオ基」とは、上記定義「4~10員非芳香族へテロ環 式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニ ルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチ オ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチ オ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニル チオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

[0048]

「モノーCı-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義 「С1-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチ ルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(

i - プロピルアミノ基)、2 - メチル-1 - プロピルアミノ基 (i - ブチルアミノ基)、 2-メチル-2-プロピルアミノ基 (t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基 (n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基 (s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基 、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3 -メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブ チルアミノ基、2,2ージメチルー1ープロピルアミノ基、1ーヘキシルアミノ基、2ー ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メ チルー1-ペンチルアミノ基、4-メチルー1-ペンチルアミノ基、2-メチルー2-ペ ンチルアミノ基、3-メチルー2-ペンチルアミノ基、4-メチルー2-ペンチルアミノ 基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2,3-ジメチルー1ーブチルアミノ基、3,3ージメチルー1ーブチルアミノ基、2,2ージメ チルー1ーブチルアミノ基、2ーエチルー1ーブチルアミノ基、3,3ージメチルー2ー ブチルアミノ基、2,3ージメチル-2ーブチルアミノ基などがあげられる。

[0049]

「モノーC3-10シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、 上記定義「Сз-10シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シク ロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシル アミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

[0050]

「モノーC6-10アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定 義「C₆₋₁₀アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基 、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミ ノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

[0051]

「モノー5~10員へテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、 上記定義「5~10員へテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリ ルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリ ルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサ ゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミ ノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジ ニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基な どがあげられる。

「モノー5~10員へテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、 チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピ ラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリル アミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

[0052]

「モノー4~10.員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を 、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては 、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルア ミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカ ニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、1, 1ージオキソチ オモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラ ヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルア ミノ基などがあげられる。

「モノー4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルア ミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパ ニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリル アミノ基をあげることができる。

[0053]

「ジーC1-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同 一のまたは異なる、上記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体例とし ては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピ ルアミノ基、N, N-ジーi-プロピルアミノ基、N, N-ジーn-ブチルアミノ基、N , N – ジーiーブチルアミノ基、N, N – ジーsーブチルアミノ基、N, N – ジーtーブ チルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ 基、N-i-プロピルーN-メチルアミノ基、N-n-ブチルーN-メチルアミノ基、N -i-ブチル-N-メチルアミノ基、N-s-ブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブ チルーN-メチルアミノ基などがあげられる。

[0054]

以下に、上記一般式(I)で示される、本発明に係る化合物における各置換基について 説明する。

[0055]

[R¹ の意義]

R¹は、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-1 o シクロアルキル基、C 6 - 1 o アリール基、C 1 - 6 アルコキシ基、5~10員へテ ロアリール基、 $3\sim10$ 員非芳香族ヘテロ環式基または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{1} a および R^{1} b は、同一または異なって、水素原子、 C_{1} - 6 アルキル基、 C_{3} - 6 アルケニル基、C3 - 6 アルキニル基、C3 - 1 0 シクロアルキル基、C6 - 1 0 ア リール基、C₁₋₆アルコキシ基、5~10員へテロアリール基または4~10員非芳香 族へテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{1 \ 1 \ a}$ および $R^{1 \ 1 \ b}$ は、下記置換基群 a または 下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)

ただし、 R^1 は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有してい てもよい。

R¹ の好適な例としては、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を 有していてもよいC1-6アルキル基、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれ る置換基を有していてもよい $3\sim 1$ 0 員非芳香族へテロ環式基、式 $-NR^{1}$ 1 1 2 1 1 3 _____ (式中、R^{l l a} およびR^{l l b} は、上記のR^{l l a} およびR^{l l b} と同意義を意味する 。)で表される基があげられる(ただし、 $R^{1\,1\,a}$ および $R^{1\,1\,b}$ は、下記置換基群 a ま たは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)。

R¹のより好適な例としては、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい C1-6 アルキル基、式

[0056]

【化5】

(11)

[0057]

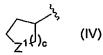
(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。) で表される基、式 [0058]

【化6】

(111)

[0059]

(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基 、スルホニル基または式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基 を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基 (ただし、上記式 (I I) およ び式(III)で表される基は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換 基を有していてもよい。) または式 $-NR^{1}$ CR 1 または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{1-1-d} は、 C_{1-6} アルキル基または式【0.060】 【1化7】



[0061]

(式中、c は、1 ないし3 の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z-1}-$ (式中、 R^{Z-1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 R^{1-1} は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基があげられる。

 R^1 のさらに好適な例としては、 C_{1-6} アルキル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基または式- NR^{1-1} eR^{1-1} f (式中、 R^{1-1} e は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{1-1} f は、 C_{1-6} アルキル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基またはモルホリニル基を意味する。ただし、 R^{1-1} f は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基(ただし、上記各基は、下記置換基群 e から選ばれる置換基を有していてもよい。)があげられる。

[0062]

「置換基群 a の意義]

置換基群 a は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基からなる群を意味する。

[0063]

「置換基群 b の意義]

置換基群 b は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基、 $3\sim10$ 員非芳香族へテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 $S\sim10$ 員へテロアリールオキシ基、 $S\sim10$ 員のテロアリールオキシ基、 $S\sim10$ 員のテロアリールチオ基、 $S\sim10$ 日本・ $S\sim10$ 日本・S

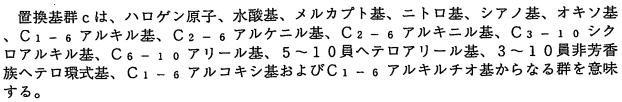
 T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $5\sim10$ 員へテロアリール基または $4\sim10$ 員非芳香族へテロ環式基を意味する。

 R^{T-1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

[0064]

[置換基群 c の意義]



[0065]

[置換基群 d の意義]

置換基群 d は、アミノ基、モノーC1-6 アルキルアミノ基およびジーC1-6 アルキルアミノ基からなる群を意味する。

[0066]

[置換基群 e の意義]

置換基群 e は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式ー T^4-T^5 (式中、 T^4 は、カルボニル基、スルホニル基、-C (=O) -O-で表される基、 $-SO_2-O$ -で表される基、-C (=O) -NH-で表される基またはー SO_2-NH -表される基を意味する。

T⁵ は、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基またはC₁₋₆ アルキル基を有していてもよい。

[0067]

[R² およびR³ の意義]

R² およびR³ は、水素原子を意味する。

[0068]

[R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ の意義]

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、式ー $CO-R^{1-2}$ (式中、 R^{1-2} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基があげられる。

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

[0069]

 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、1)全て水素原子である場合、2)全て水素原子以外の置換基である場合、3)水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適には R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうち、2 ないし4 個が水素原子である。

[0070]

なお、式

[0071]



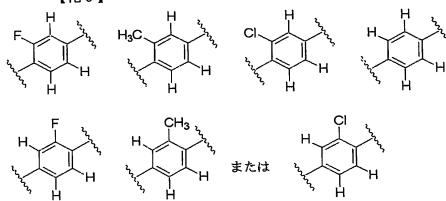
$$R^4$$
 R^5
 R^7
 R^7

[0072]

で表される基の好適な例としては、式

[0073]

【化9】



[0074]

で表される基があげられる。

[0075]

[R⁸の意義]

R®は、水素原子またはC1-6アルキル基を意味する。

R®の好適な例としては、水素原子があげられる。

[0076]

[R⁹ の意義]

 R^9 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル区 $_{1-6}$ アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $_{5}$ $_{10}$ $_$

ただし、R⁹は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[0077]

[V¹ の意義]

V¹は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

V¹の好適な例としては、酸素原子があげられる。

[0078]

[V² の意義]

V²は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[0079]

「Wの意義]

Wは、単結合、式 $-C(R^{W^1})(R^{W^2})-(式$ 中、 R^{W^1} および R^{W^2} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)で表される基または式 $-N(R^{W^3})-(式$ 中、 R^{W^3} は、水素原子ま

たはС1-6アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。

Wの好適な例としては、式-CH2-で表される基または式-NH-で表される基があげられる。

[0080]

上記Wおよび V^2 の組み合わせとして、好ましくは、

- 1) Wが、式-N (R^{W^3}) (式中、 R^{W^3} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ V^2 が、硫黄原子である組み合わせ、
- 2) Wが、式-N (R^{W3}) (式中、 R^{W3} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である組み合わせ、
- 3) Wが、式-C $(R^{W^{-1}})$ $(R^{W^{-2}})$ (式中、 $R^{W^{-1}}$ および $R^{W^{-2}}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である組み合わせであり

より好ましくは、

- 1) Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、硫黄原子である組み合わせ、
- 2) Wが、式-NH-で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である組み合わせ、
- 3) Wが、式 $-CH_2-$ で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である組み合わせである。

[0081]

Wが、式-N (R^{W3}) - (式中、 R^{W3} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基である場合、 R^9 の好適な例としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 S_{-10} シクロアルキル S_{-10} であるよう。アリール S_{-10} である。)で表される基本には S_{-10} では、 S_{-10} である。)で表される基本には S_{-10} である。)で表される量や基本のでは、 S_{-10} には、 S_{-10} には

 R^9 のより好適な例としては、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基があげられる(ただし、 R^9 は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)。

[0082]

Wが、式-C ($R^{W\,1}$) ($R^{W\,2}$) - (式中、 $R^{W\,1}$ および $R^{W\,2}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ V^2 が、酸素原子である場合、 R^9 の好適な例としては、モノ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ $-C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基、モノ $-C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ $-5\sim10$ 員へテロアリールアミノ基またはモノ $-4\sim10$ 員非芳香族へテロ環アミノ基があげられる(ただし、 R^9 は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)。

 R^9 のより好適な例としては、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基またはモノー C_{6-10} アリールアミノ基があげられる(ただし、 R^9 は、上記置換基群 a または上記 置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)。

[0083]

「Xの意義」

Xは、式-C($R^{1\ 0}$) = (式中、 $R^{1\ 0}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1\ -6}$ アルキル基、 $C_{2\ -6}$ アルケニル基、 $C_{2\ -6}$ アルケニル基、式 $-CO-R^{1\ 2}$ (式中、 $R^{1\ 2}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。

Xの好適な例としては、式 $-C(R^{10a})=($ 式中、 R^{10a} は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式-CH=で表される基または窒素原子があげられる。

[0084]

「Yの意義」

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-N(R^Y)-(T_1, T_2, T_3)$ は、水素原子または T_1 を意味する。)で表される基を意味す

出証特2005-3028511

る。

、 Yの好適な例としては、酸素原子または式-NH-で表される基があげられる。 Yのより好適な例としては、酸素原子があげられる。

[0085]

一般式(I)で示される、本発明に係る化合物として、好ましくは下記式(I-1)で表される化合物をあげることができる。

[0086]

【化10】

[0087]

 R^1 およびXは、上記一般式(I)における R^1 およびXの各意義と同一である。

[0088]

[W¹⁰の意義]

W¹⁰は、式

[0089]

【化11】

[0090]

「式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、 R^{90} と結合する。)で表される基を意味する。

[0091]

[R⁴⁰、R⁵⁰およびR⁶⁰の意義]

 R^{40} 、 R^{50} および R^{60} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。

 R^{40} 、 R^{50} および R^{60} の好適な例としては、 R^{40} 、 R^{50} および R^{60} が、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、

 $R^{4~0}$ 、 $R^{5~0}$ および $R^{6~0}$ のより好適な例としては、 $R^{4~0}$ および $R^{5~0}$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、 $R^{6~0}$ が水素原子である。

[0092]

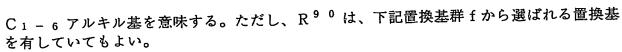
[R⁹⁰の意義]

W¹⁰ が、式

[0093]

【化12】

で表される基(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、 R^{90} と結合する。)である場合、 R^{90} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、 $S\sim10$ 員へテロアリール基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または $S\sim10$ 員へテロアリール



「置換基群 f]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、Ci- 6 アルキル基およびCi- 6 ア ルコキシ基。

R⁹⁰ の好適な例としては、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基またはC₆ - 1 0 アリールC1-6 アルキル基があげられる (ただし、R 9 0 は、上記置換基群 f か ら選ばれる置換基を有していてもよい。)。

R⁹⁰のより好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、 シクロヘプチルメチル基、ノルボルナンー2ーイルメチル基、ベンジル基があげられる(ただし、 R^{90} は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。)。

[0094]

W¹⁰ が、式

[0095]

【化13】

[0096]

で表される基(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R⁹⁰と結 合する。) である場合、 R^{90} は、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基、モノーC6-10アリールアミノ基、モノー5~10員へテロ アリールアミノ基またはモノー4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基を意味する。ただし 、 R ^{9 0} は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。

 R^{90} の好適な例としては、モノー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基またはモノーC6-10 アリールアミノ基があげられる(ただし、R 9 0 は、上記置換基群 f から選ばれ る置換基を有していてもよい。)。

R⁹⁰のより好適な例としては、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、 シクロヘプチルアミノ基、フェニルアミノ基があげられる(ただし、R⁹⁰は、上記置換 基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。)。

[0097]

一般式(I)における好ましい化合物として、当該化合物における上記 $R^{\,1}$ 、 $R^{\,2}$ 、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、V¹、V²、W、XおよびYの各態様を選択 し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

[0098]

一般式(${f I}-{f 1}$)における好ましい化合物として、当該化合物における上記 ${f R}^{\, 1}$ 、 ${f R}^{\, 4}$ 0 、R 5 0 、R 6 0 、R 9 0 、W 1 0 および 0 お 0 および 0 名態様を選択し、それらを任意に組み合 わせた化合物をあげることができる。

[0099]

なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載され た置換基から任意に選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいことを意味する

【発明の効果】

[0100]

本発明に係る化合物は、HGFRチロシンキナーゼ阻害作用を有し(薬理試験例1およ び3)、HGFR活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害することにより(薬理試験例2)、生体内において腫瘍増殖抑制作用を示す(薬理試験例5)。また、本発明に係る化合 物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する(薬理試験例4)。さらに本発明に係る化合物は、H GF-HGFRシグナルを介した血管内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害する(薬理試 験例6および7)。

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、HGFRの過剰発現と癌悪性化(異常増殖、浸潤および転移能亢進)の関与が報告されている(Cancer Research, <u>54</u>, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophys ical Research Communication, <u>189</u>, 227-232 (1992)、Oncogene, <u>7</u>, 181-185 (1992)、Cancer, <u>82</u>, 1513-1520 (1998)、J. Urology, <u>154</u>, 293-298 (1995)、Oncology, <u>53</u>, 392-397 (1996)、Oncogene, <u>14</u>, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, <u>57</u>, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, <u>5</u>, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, <u>9</u>, 181-187 (2003))。

また、血管内皮細胞上のHGFR活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている(Advances in Cancer Research, <u>67</u>, 257-279(1995))。

したがって、優れたHGFR阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

[0101]

[薬理試験例]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果(肝細胞増殖因子受容体阻害活性、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性)は、以下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

<略号一覧>

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

DNA (Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

human placenta (ヒト胎盤)

PCR (Polymerase chain reaction)

VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮增殖因子受容体 2)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮 增殖因子受容体)

FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)

PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス (緩衝液))

PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオライド)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

EGTA (O, O-B is (2-aminoethyleneglycol)-N, N,

N', N'-Tetraacetic acid、グリコールエーテルジアミン四酢酸)

SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

Hepes (N- [2-Hydroxyethyl] piperazine-N' - [2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))

ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン5'-三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)

HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ ペルオキシダーゼ)

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)

HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)

HBSS (Hank'S Balanced Salt Solution、ハンクス平 衡塩)

MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide;Thiazolyl b lue)

EGM-2 (Endothelial Cell Growth Medium-2) [0102]

薬理試験例1:受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

1. 受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液の調製 HGFR (Genbank取得番号J02958) の細胞質ドメインは、リジン974 から始まり、かつ終止コドンを含む1.3kbのDNAフラグメントであり、Parkら (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. <u>84</u> (18), 6379-63 83、1987)により記載されている。このDNAフラグメントを、human pl acental cDNA library (クロンテック社より購入) から、2種類の プライマー(配列番号1:5'-CCGGCCGGATCCAAAAGAGAAAGC AAATTAAA-3′および配列番号2:5′-TTAATTCTGCAGCTATG ATGTCTCCCAGAAGGA-3'、インビトロジェン社より購入)によりPCR 法 (TaKaRa Ex TaqTM Kit、TaKaRaより購入) を用いて単離し た。このDNAフラグメントをバキュロウイルストランスプレースベクター(pFast BacTM-HT (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングし、組み換え構築 物を得た。これを昆虫細胞 (Spodoptera frugiperda9 (Sf9)) にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した(組み換え バキュロウイルスの調製は、標準テキスト(Bac-to-Bac Baculovir Expression System (GIBCO BRL社) に見出される)。 他の受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液は、上 記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント(VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞 質フラグメント(FGFR1、Genbank取得番号X52833)またはリジン55 8から開始する細胞質フラグメント (PDGFRβ、Genbank取得番号M2161 6) を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社(製品番号E-2645) より購 入した。

[0103]

2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2%FBSを含むSF-900II培地(インビトロジェン社より購入)に懸濁したSf9細胞(3×10^8 個)に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液(4 m 1)を加えて、27℃で4 8時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4℃にて1000rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80 m 1 の氷冷したPBSに懸濁し、4 ℃にて1000rpmで5 分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40 m 1 の氷冷したLysis Buffer(50 mM Tris-HC1(pH8.5)、5 mM 2 -メルカプトエタノール、100 m M KC1、1 mM PMSF、1%(v/v) NP-40) に懸濁した。この懸濁液を4 ℃にて12000 rpmで30 分間遠心して、上清を得た。

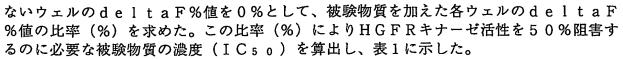
この上清を30mlのBuffer A (20mM Tris-HCl (pH8.5) 、5 mM 2 - メルカプトエタノール、500 mM KCl、20 mM イミダゾール、 10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム(3ml、 キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30mlのBuffer A、6mlのB uffer B (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプト エタノール、1M KCl、10% (v/v) グリセロール)、6mlのBuffer Aで順次洗浄した。次いで、これに、6mlのBuffer C(20mM Trisー HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、10 0 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶 出液を透析膜 (Spectrum Laboratories社より購入) に入れ、1リ ットルの透析バッファー (20mM Tris-HCl (pH7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 mM ジチオスレイトール、0. 1 mM N a 3 V O 4 、0. 1 mM EGTA) で4℃にて一晩中透析した後、使用するまで-80℃に保存した。透析後の 溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量 約60kDaに検出されるリコンビナント蛋白質(His6-HGFR、N末にヒスチジ ン6個を融合させたHGFRの細胞質ドメイン)を、BSA(Sigma社より購入)を 標準物質として蛋白を定量した。VEGFR2の細胞質ドメイン、FGFR1の細胞質ド メインまたはPDGFRβの細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N末にヒス チジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質(His6-VEGFR2、H is6-FGFR1またはHis6-PDGFRβ)を得た。

[0104]

3. HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

9 6 ウェル丸底プレート (NUNC社より購入、製品番号 1 6 3 3 2 0) の各ウェルに 、10μ1のキナーゼ反応液(200mM Hepes (pH7.4)、80mM Mg Cl2、16mM MnCl2、2mM Na3 VO4)、250ngのビオチン結合ポ リ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、日本シェーリング社より 購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6μ l) 、30ngのHis6-HGFR(0. 4% B S A 溶液で 6 0 倍希釈したものを 1 0 μ 1) およびジメチルスルホキシドに溶解さ せた被験物質(0.1% BSAで100倍希釈したものを 4μ 1)を加えて、全量を3 0μ l にした。そこに、蒸留水で希釈した 4μ M ATP (Sigma社より購入)を 1 0μ 1加えて、30Cで10分間インキュベーションした後、 10μ 1の500mM E DTA (pH8.0) (和光純薬工業より購入) を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

チロシンリン酸化biotin-poly(GT)の検出は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) 法を用いた (An alytical Biochemistry, 269, 94-104, 1999) 。す なわち、 20μ 1の上記キナーゼ反応溶液および 30μ 1の希釈溶液(50mM Hep es (pH7.4), 20mM MgCl2, 4mM MnCl2, 0.5mM Na3 VO4、0.1%BSA、100mM EDTA) を96ウェル黒色ハーフプレート (C OSTAR社より購入、製品番号3694)の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウ ムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体(Eu(K)-PY20、日本シェー リング社より購入) 7.5 ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF 、0.1% BSAで250倍希釈したものを25μ1)およびXL665をラベルした ストレプトアビジン (XL665-SA、日本シェーリング社より購入) 250ng (2 0mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで62.5倍希 釈したものを $25\mu1$)を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナ ライザー (パッカード社製) で、各ウェルの励起波長337 nmで照射した時の665 n mおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシン リン酸化率は、日本シェーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されている d e ltaF%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えずHis6-HGFRを加え たウェルのdeltaF%値を100%、被験物質およびHis6-HGFRを加えてい



[0105]

【表1】

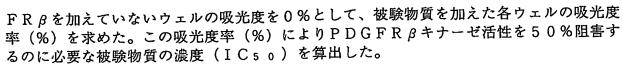
実施例番号	IC50 (μM)	実施例番号	IC50 (μM)
3	0. 071	54	0.043
4	0. 03	56	0.056
6	0.06	57	0.048
7	0. 018	59	0. 1
8	0. 083	60	0. 049
9	0.053	61	<0.03
11	0. 088	64	0. 059
13	0. 11	65	0. 087
15	<0.03	67	0.067
16	0. 056	71	0. 025
17	0.064	74	0. 033
22	0. 11	75	0.054
24	0. 054	76	0. 1
28	0. 075	77	0. 013
43	0. 083	78	0. 13
44	0. 045	82	0.066
45	0. 091	83	0. 082
46	0. 045	84	0. 012
47	0. 1	85	0.096
48	0. 056	86	0. 055
49	0. 21	89	0. 038
50	0. 19	92	0.078
51	0. 018	93	0.093
52	0. 073		

[0106]

4. HGFR以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

VEGFR2、FGFR1またはEGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、 HGFRの代わりに、それぞれHis6-VEGFR2を15ng、His6-FGFR 1を15ngまたはEGFRを23ng用いて、上述したHGFRチロシンキナーゼ活性 に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、 $PDGFR\beta$ チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50ngのHis6ー $PDGFR\beta$ を用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin-poly(GT)を検出して評価した。



[0107]

<u>薬理試験例2:ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する増殖阻害作用</u>

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(1×10^4 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO2インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルに1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈した被検物質を0.1ml加えて、更に5%CO2インキュベーター中(37℃)で3日間培養した。培養後、各ウェルにCell Counting Kit-8 (DOJINDO社より購入、製品番号343-07623)を 10μ 1加え、5%CO2インキュベーター中(37℃)で約1.5時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとして、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500(コロナ電気社製)を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率(%)を求め、この比率から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の農度($1C_{50}$)を求め、表2に示した。

[0108]

【表2】

実施例番号	I C 5 0 (μ M)	実施例番号	IC50 (μM)
3	0.04	45	0. 14
9	0. 033	48	0.057
11	0.18	50	0. 16
13	0.023	52	0.063
15	0.048	56	0. 14
17	0.57	77	0. 11
22	0. 033	82	0. 12
24	0.18	85	0. 63
28	0. 0058	89	0.086
43	0. 035	92	0. 57
44	0.064		

[0109]

薬理試験例3:ELISA法を用いるHGFR自己リン酸化阻害作用

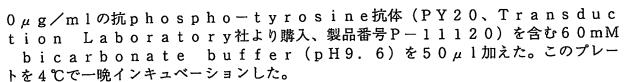
1. 細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(1×10^5 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO2インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0.05 mlの1%FBSを含むRPMI1640培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質(1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を0.05 ml加えて、5%CO2インキュベーター中(37℃)で1時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルをPBS 150μ 1で洗浄し、そこへ可溶化緩衝液(50 mM Hepes(pH7.4)、150 mM NaCl、10%(v/v)グリセロール、1% Triton X-100、1.5 mM MgCl2、1 mM EDTA(pH8.0)、100 mM NaF、1 mM PMSF、 10μ g/ml Aprotinin、 50μ g/ml Leupeptin、 1μ g/ml Peps tatin A、1 mM Na3 VO4)を 100μ 1加えた。このプレートを4℃で1時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

[0110]

2. 抗phospho-tyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA用96ウェルプレート (COSTAR社より購入、製品番号3369) に5



[0111]

3. HGFR自己リン酸化阻害作用の測定

2. で調製したプレートの各ウェルを200µ1のPBSで3回洗浄し、そこに150 μ 1 の 3 % Β S A / P B S を加えて室温で 2 時間インキュベーションした。各ウェルを 200µ1のPBSで3回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を50µ1加えて、4℃ で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを250μ1の洗浄液 (0.1% BSA, 20mM Tris-HCl (pH7.6), 137mM NaC 1、0.05% Tween-20) で3回洗浄し、反応液(1% BSA、20mM Tris-HCl (pH7. 6), 137mM NaCl, 0. 05% Tween-2 0) で2000倍希釈した抗HGFR抗体(h-Met(C-12)、Santa Cr и z より購入、製品番号 s c - 1 0) を 7 0 μ l 加えた。これを室温で 1 時間インキュベ ーションして、250μ1の洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペル オキシダーゼ標識抗ウサギIg抗体(Cell signaling社より購入、製品番 号7074)を70μ 1 加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、 各ウェルを250μlの洗浄液で3回洗浄した後、70μlのTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号50-5 077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに70 μ1の1Μ リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーΜΤΡ-500 (コロナ電気社製) で 4 5 0 n m の 吸光度を 測定した。 被検物質を添加していない 細胞抽出液を加えたウェ ルの吸光度を100%のHGFR自己リン酸化活性、50μ 1の可溶化緩衝液を添加した ウェルの吸光度を0%のHGFR自己リン酸化活性として、各ウェルのHGFR自己リン 酸化活性(%)を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるH GFR自己リン酸化活性(%)を求め、被検物質のHGFR自己リン酸化活性を50%阻 害するのに必要な被検物質の濃度(IC50)を求め、表3に示した。

【0112】 【表3】

実施例番号	IC50 (μM)	実施例番号	IC50 (μM)
3	0.02	45	0. 35
9	0.02	48	0. 26
11	0.043	50	0. 28
13	0.0068	52	0. 34
15	0.013	56	0. 13
17	0.12	77	0. 11
22	<0.03	82	0.088
24	0.069	85	0. 59
28	0.019	89	0.049
43	0.059	92	0. 54
44	0.35		

[0113]

薬理試験例4:ヒト膵癌細胞 (SUIT-2) に対する遊走阻害作用

ヒト膵癌細胞(SUIT-2)を1%FBSを含むRPMI 1640培地(Sigma社より購入)に懸濁し、細胞懸濁液(8×10^5 個/ml)を調製した。Transwe1 l(COSTAR社より購入、製造番号 3422)の下層に 600μ 1の1%FBSを含むRPMI 1640培地を加えた。その上層に上述した 50μ 1の細胞懸濁液および 25μ 1のジメチルスルオキシドに溶解させた被検物質(1%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈)を加えて 5%CO2 インキュペーター中(37C)で 1時間培養した。培養後、各17answe1 の上層に 1%FBSを含む 1640培地で 280n

g/mlに希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子(HGF、和光純薬工業より購入、製品 番号22949)を25μ l 加えて、5%CO2 インキュベーター中(37℃)で24時 間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡(200倍率)で5視野計 測し、その接着細胞数の平均を算出した。被検物質を加えずHGFを加えたウェルの接着 細胞数の平均を100%の細胞遊走活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの 接着細胞数の平均を0%の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率(%)を求めた 。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞遊走活性率(%)を求 め、被検物質の細胞遊走活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC50)を 求め、表4に示した。

[0114]

【表 4 】

IC50 (μM)
0. 05
0.0032
0.038

[0115]

<u>薬理試験例 5:ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する腫瘍増殖阻害作用</u>

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、HBSS (GIBCO BRL社より購入) に懸濁 した。その細胞懸濁液(5×10⁷個/ml)を7週齢の雌BALB/c(nu/nu) マウスの右脇腹皮下部に0.1mlの容量で移植した。マウスのMKN-45細胞移植部 の腫瘍体積が100-200mm³になった時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になる ようにマウスの群分けを行い、0.5%メチルセルロース、塩酸--ブドウ糖混合溶液(0 . 1 N塩酸:5 %ブドウ糖溶液=1:9)、またはジメチルスルホキシド—Tween— ブドウ糖混合溶液(ジメチルスルホキシド:Tween80:5%ブドウ糖溶液(被験物 質と等モルの塩酸を含んでいる)=7:13:80)に懸濁した被験物質を1日2回連日 マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから5日目に腫瘍体積を測定した。腫 瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、1/2×(長径×短径×短径)で計算した 。なお、コントロール群(溶媒投与群)は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行っ た。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫 瘍増殖率(%)とし、表5に示した。

[0116]

【表5】

130 J	投与量(mg/kg/回)	腫瘍増殖率(%)
実施例番号	投与量(mg/kg/回)	69
3	30	37
3	100	
13	10	00
13	30	47
13	100	26
10		

[0117]

<u>薬理試験例6:肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞のsandwich tube</u> formation(管腔形成)に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は報告されている方法(新生化学実験講座"細胞 培養技術"、p. 197-202) に従って単離し、5%CO2 インキュベーター中(3 7℃)においてEGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用い、コンフルエントに なるまで培養した。

Collagen:5xRPMI1640:再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチンより 購入)の7:2:1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4ml加えた 。それを5%СО2インキュペーター中(37℃)で40分間インキュペーションしてゲ ル化させた後、各ウェルに10ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地(SFM、GIBCO RBL社より購入)で希釈したHUVECの細胞懸濁液を1ml(細胞数は使用するHUVECのロットによって多少異なるが、 $1\sim1$. $2 imes10^5$ 個の細 胞を用いた)加え、5%CO2インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。各ウェル の上清を取り除き、そこにcollagen:5xRPMI1640:再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチン社より購入)の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5 %СО2 インキュベーター中 (37℃) で4時間インキュベーションして各ウェルをゲル 化させた。上層に血管新生因子である30ng/ml HGF(R&D社より購入)と希 釈した被検物質を含むSFMの溶液を1.5m1加え、5%CO2インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにPBS に溶解した3.3mg/ml MTT (Sigma社より購入)溶液を0.4ml加えて 、5%CO2インキュベーター中(37℃)で約2時間培養した。各ウェルのcolla genゲル内に形成された管腔(tube)をMTTにより染色し、その管腔像をコンピ ューター (マッキントッシュ) に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量 ソフトウェア」(クラボウ社より購入)により求めた。被検物質を加えていないウェル内 に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の 比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な 濃度(IC50)を求め、表6に示した。

【0118】 【表6】

_	
実施例番号	IC50 (μM)
13	0. 13

[0119]

薬理試験例7:肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は報告されている方法(新生化学実験講座 "細胞培養技術"、p. 197-202)に従って単離し、5%CO2インキュベーター中(37℃)においてEGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用い、コンフルエントになるまで培養した。

HUVECを、2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地(SFM、ギブコ社より購 入) に懸濁した。その細胞懸濁液(2×10 ⁴ 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレー ト (NUNC社より購入、製品番号167008) に0. 1ml/well加え、5%C O 2 インキュベーター中 (3 7 °C) で一晩培養した。培養後、各ウェルに 5 0 µ 1 の 2 % FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および50μlの2%FBS を含む内皮細胞培養用無血清培地で120ng/mlに希釈したHGF(R&D社より購 入) を加えて、5%CO2 インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後3 日目に10µlのCell Counting Kit-8 (DOJINDO社より購入 、製品番号343-07623)を10μ1各ウェルに加え、そのプレートを5%CO2 インキュベーター中 (37℃) で約2時間インキュベーションした。インキュベーション 後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリ ーダーMTP-500 (コロナ電気社製)を用いて測定した。被検物質を加えずにHGF を加えたウェルの吸光度を100%の細胞増殖活性、被検物質およびHGFを加えていな いウェルの吸光度を0%の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率(%)を求め た。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖活性率(%)を 求め、被検物質の細胞増殖活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC50) を求め、表7に示した。

[0120]

【表 7 】 実施例番号 I C 5 0 (μ M) 3 0.19 13 0.073

【発明を実施するための最良の形態】

[0121]

[一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明 の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

[0122]

[製造方法1] 中間体 (1 m) および (1 n) の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する中間体(1m) および(1n) の製造方法

[0123]

【化14】

[0124]

(式中、 Y^1 は、酸素原子、硫黄原子または式-N(R^{Y^1}) -(式中、 R^{Y^1} は、水素 原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)を意味する。 L^{1} は、脱離基を意味する。 R^{101} は C_{1-6} アルキル基またはベンジル基を意味する。 R^{102} は, C_{1-6} アル キル基、ベンジル基または2- (トリメチルシリル) エチル基を意味する。R⁸⁰は、C 1 - 6 アルキル基を意味する。Pは、アミノ基の保護基を意味する。その他各記号は、上 記定義と同意義を意味する。)

[0125]

化合物 (1 a) としては、例えば4-ニトロピコリン酸エステル、4-クロロピコリン 酸エステル、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルなどがあげられる。4-ニ トロピコリン酸エステルおよび4-クロロピコリン酸エステルは、市販の4-ニトロピコ リン酸および4-クロロピコリン酸のエステル化反応によって得ることができる (製造例 111参照)。6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルのうち、6-クロロピリ ミジン-4-カルボン酸メチルエステルは、Ukr. Kihm. Zh., 1982, Vo 1. 48, p. 67に記載されている(CAS No. 6627-22-1)。また、6 ークロロピリミジンー4ーカルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem ., 1, 130 (1964) に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物 (1 d) としては、例えば2-アミノ-4-クロロピリジン、4-アミノ-6-クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物(1d)は、化合物(1a) を出発原料として、以下の<工程1A-1>、<工程1A-2>および<工程1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物(1 f)としては、例えばp-メチルアミノフェノール スルフェート、N-メ チル-1, 4-7ェニレンジアミン ジヒドロクロリドなどの市販品があげられる。

化合物(1e)は、化合物(1f)の式 R^{80} NH-で表される基を保護することによ り得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。例えば、化合 物 (1 f) とエチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロ ホルメート、ジーtーブチル ジカーボネートまたは無水トリフルオロ酢酸などとの反応 により、化合物 (1 e) を得ることができる。

化合物 (1g) としては、例えばアセトアミノフェン、N- (ヒドロキシフェニル) ホ ルムアミド、4- (N-t-ブトキシカルボニルアミノ) フェノール、4-トリフルオロ アセトアミドフェノール、4-アセトアミドチオフェノール、4-(メチルカルバミル) アニリン、4-(t-ブチルカルバミル)アニリンなどの市販品があげられる。

化合物 (1 h) としては、例えば4-ニトロフェノール、2-クロロー4-ニトロフェ ノール、2-フルオロー4-ニトロフェノール、3-フルオロー4-ニトロフェノール、 3-メチル-4-ニトロフェノール、4-ニトロチオフェノール、4-ニトロアニリン、 2-メトキシー4-ニトロアニリンなどの市販品があげられる。

化合物 (1 i) としては、例えば4-アミノフェノール、4-アミノー3-クロロフェ ノール ヒドロクロリド、4ーアミノー2,5ージメチルフェノール、4ーアミノー2, 6ージクロロフェノール、5ーアミノー2ーヒドロキシベンゾニトリル、4ーアミノチオ フェノール、pーフェニレンジアミン、2,5-ジアミノアニソール スルフェートなど の市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程1A-1>

本工程は、化合物 (1 a) から化合物 (1 b) を得る工程である。塩基を用いた加水分 解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水 酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノ ール、水などを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時 間は10分から30時間である。

<工程1A-2>

本工程は、化合物 (1 b) の化合物 (1 c) への転位反応の工程である。化合物 (1 b)にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式 R ^{1 0 2} - O Hで表

されるアルコールを反応させると化合物($1\ c$)を得ることができる。 $R^{1\ 0\ 2}$ の好適な 例としては、t-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基などがあげ られる。溶媒は、 t ーブタノール、ベンジルアルコールのほか、 N, Nージメチルホルム アミド、N-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温か ら加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-3> 本工程は、化合物(1 c)から脱カルバメート反応により化合物(1 d)を得る工程で ある。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ 酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を 用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応など を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラ ン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱 還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-4><工程1A-6><工程1A-7><工程1A-9><工程1A-10 >

本工程は、化合物 (1 d) と化合物 (1 e)、 (1 f)、 (1 g)、 (1 h) または (1 i) とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1 j) 、(1 n)、(1 k)、(11) または(1m) を得る工程である。溶媒としては、N-メチルピロリドン、N, N ージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベン ゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には 例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、 炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を 用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から 3 0 時間である。

<工程1A-5>

本工程は、化合物 (1 j) の脱保護により化合物 (1 n) を得る工程である。通常アミ ノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフ ルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機 塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反 応などが適用できる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ R 4 、 R 5 、R 6 、R 7 および R 1 0 が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は 、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反 応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒド ロフラン、N, Nージメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温か ら加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-8>

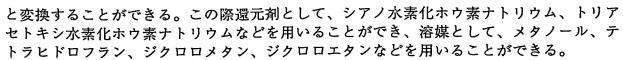
本工程は、化合物 (1 k) の脱保護により化合物 (1 m) を得る工程である。<工程1 A-5>と同様の条件を用いることができる。

<工程1A-11>

本工程は、化合物 (11) のニトロ基を還元し、化合物 (1m) を得る工程である。一 般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例え ば、鉄-塩化アンモニウム、もしくは鉄-酢酸などによる還元が適用できる。 R^4 、 R^5 、 $R^{\,6}$ 、 $R^{\,7}$ および $R^{\,1\,\,0}$ が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、 水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒とした接触水素添加反応なども用いること ができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, Nージメチルホルムアミド 、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温 度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-12>

本工程は、化合物 (1 m) のアルキル化により、化合物 (1 n) を得る工程である。ア ルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子をC1-6アルキル基へ



また、Tetrahedron, 47(16), 2683(1991) に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物(1m)と1-(ビドロキシメチル)-1 H-ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾールー1-イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、 R^{80} がメチル基である化合物(1n)を得ることができる。ベンゾトリアゾールー1-イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN, N-ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5 $\mathbb C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10 分から30 時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元の工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN, N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5 $\mathbb C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10 分から30 時間である。

<工程1A-13>

本工程は、化合物(1 k)のアルキル化により化合物(1 j)を得る、(1 j)の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物(1 j)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

[0126]

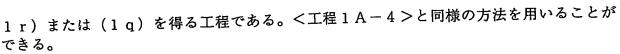
[製造方法1-B] ピリジン-2-カルボン酸エステルまたはピリミジン-6-カルボン酸エステルとフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する、中間体(1n)の製造方法

[0127]

[0128]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程1B-1><工程1B-2><工程1B-3><工程1B-4><工程1B-5> 本工程は、化合物(1a)と化合物(1f)、(1g)、(1e)、(1i)または(1h)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1o)、(1p)、(1s)、(出証特2005-3028511



<工程1B-6>

本工程は、化合物(1o)のアミノ基を保護し、化合物(1s)を得る工程である。一 般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、エチル クロロホ ルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジー t ープチル ジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などとの反応を用いることができる。反応系内に 、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用い ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを 用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から 30時間である。

<工程1B-7>

本工程は、化合物(1p)をアルキル化し、化合物(1s)を得る工程である。<工程 1A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-8>

本工程は、化合物 (1 r) をアルキル化し、化合物 (1 o) を得る工程である。<工程 1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-9>

本工程は、化合物 (1 r) のアミノ基を保護し、化合物 (1 p) を得る工程である。< 工程1B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-10>

本工程は、化合物(1 q) のニトロ基を還元し、化合物(1 r) を得る工程である。< 工程1A-11>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-11>

本工程は、化合物(1 p s) (化合物 (1 p s) は、[製造方法1-B]に記載の化合物 (1 p) および化合物(1 s) を意味する。) から化合物(1 t) を得る工程である。< 工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-12>

本工程は、化合物 (1 t) から化合物 (1 u) を得る工程である。<工程1A-2>と 同様の方法を用いることができる。

<工程1B-13>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 R^{1} 0 2 -O-C(=O)-」および「 P」を脱保護し、化合物(1 n)を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリ フルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無 機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護 反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保 護反応などを適宜組み合わせて行うことにより、化合物 (1 n) を得ることができる。 <工程1B-14><工程1B-16>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 R^{102} -O-C(=O)-」および「 P」のうち、1箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物(1 v)または(1 w)を得る工程 である。 2 箇所の保護基「R ^{1 0 2} -O-C (=O) -」と「P」が異なる場合にのみ適 用できる。具体的には例えば、式 R^{102} -O-C (=O) -で表される基が2-(トリ メチルシリル) エトキシカルボニル基であり、Pがベンジルオキシカルボニル基の場合、 テトラブチルアンモニウムフルオライドによる脱保護反応または接触水素添加反応による 脱保護反応により、1箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

<工程1B-15>

本工程は、化合物 (1 v) を脱保護し、化合物 (1 n) を得る工程である。<工程 1 A -5>に記載の方法を用いることができる。

<工程1B-17>

本工程は、化合物 (1w) を脱保護し、化合物 (1n) を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

[0129]

[製造方法2] 4位と、2位または6位にそれぞれ脱離基 L^1 および L^2 を有するピリジンまたはピリミジン誘導体(2a)からの、中間体(1l)、(1m)、(1k)、(1j)、(1n)の別途製造方法

【0130】 【化16】

[0131]

(式中、L²は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。) 【0132】

化合物(2a)としては、例えば4,6-ジクロロピリミジン、2-クロロー4-ニトロピリジン、2,4-ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。また、化合物(2a)は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程2-1><工程2-2><工程2-3><工程2-4><工程2-5>

本工程は、化合物(2 a)と化合物(1 h)、(1 i)、(1 g)、(1 e)または(1 f)とのカップリングにより、それぞれ化合物(2 b)、(2 c)、(2 d)、(2 e)または(2 f)を得る工程である。(2 a)においては、 L^1 は L^2 より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 L^1 はニトロ基、 L^2 は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、<工程 1 A - 4 > と同様の方法を用いることができる

<工程2−6>

本工程は、化合物(2b)のニトロ基を還元し、化合物(2c)を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄一塩化アンモニウム、または鉄一酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N ージメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2-7> 本工程は、化合物 (2 c) のアミノ基を保護し、化合物 (2 d) を得る工程である。< 工程 1 B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-8>

本工程は、化合物 (2 d) をアルキル化し、化合物 (2 e) を得る工程である。<工程 1A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-9>

本工程は、化合物 (2 f) のアミノ基を保護し、化合物 (2 e) を得る工程である。 < 工程1B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-10>

本工程は、化合物 (2 c) をアルキル化し、化合物 (2 f) を得る工程である。<工程 1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-11><工程2-12><工程2-13><工程2-14><工程2-15> 本工程は、化合物 (2 b)、 (2 c)、 (2 d)、 (2 e) または (2 f) の脱離基 L 2 をアミノ基に変換し、それぞれ化合物(1 1)、(1 m)、(1 k)、(1 j)または (1 n) を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニアーエタノール溶液な どを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は10分から 100時間である。

[0133]

[製造方法3] 式 (XI) で表される中間体の製造方法

[0134]

【化17】

(XI)

[0135]

(式中、 W^1 は、単結合、式一C(R^{W^1})(R^{W^2}) —(式中、 R^{W^1} および R^{W^2} は 、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C1- 6 アルキル基またはC1- 6 ア ルコキシ基を意味する。)で表される基または式-NH-基で表される基を意味する。) を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[0136]

[製造方法 3-A] 式 (XI) で表される中間体のうち、 V^2 が硫黄原子、 W^1 が式-NH-で表される基、R⁹がR^{9 a}である中間体(3 a)の製造方法

[0137]【化18】

「工程31-1] H₂N[ู]ไท∑ั

[0138]

(式中、R^{9 a} は、C_{1 - 6} アルキル基、C_{2 - 6} アルケニル基、C_{2 - 6} アルキニル基 、C3-10シクロアルキル基、C6-10アリール基、C3-10シクロアルキルC1 - 6 アルキル基、C 6 - 1 0 アリールC 1 - 6 アルキル基、5~1 0 員へテロアリール基 、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出て

いるものに限る)、 $5\sim10$ 員へテロアリール C_{1-6} アルキル基、 $3\sim10$ 員非芳香族 ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基(ただし、 R^{9a} は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 R^{9a} 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。) <工程 3A-1>

なお、式 R^9 a -C (=0) -NCSで表されるアシルイソチオシアネートは、式 R^9 a -C (=0) -C1で表される酸クロライドとチオシアン酸カリウムとの反応により得るこができる。溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチルなどが用いられる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

<工程3A-2>

本工程は、化合物(1w)から化合物(3b)を得る工程である。<工程 3A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3A-3>

本工程は、化合物 (3 b) の脱保護により化合物 (3 a) を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

[0139]

[製造方法 3-B] 式 (XI) で表される中間体のうち、 V^2 が酸素原子、 W^1 が式-N H-で表される基、 R^9 が R^9 a である中間体(3f)の製造方法

【0140】 【化19】

[0141]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程3B-1>

本工程は、化合物(1mn)より、アシルウレア誘導体(3f)を得る工程である。例えば式 $R^{9a}-C$ (=0)-NCOで表されるアシルイソシアネートを、化合物(1n)と反応させる方法などを用いることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は 0 C から加熱還流の温度であり、反応時間は 1 0 0 0 から 3 0 時間である。 R^{9a} 中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱

保護を適官行うことができる。

なお、式 R^{9} a -C (=O) -NCOで表されるアシルイソシアネートは、式 R^{9} a -C (=O) $-NH_2$ で表される酸アミドとオギザリル クロリドとの反応により得ることができる。溶媒としては、1, 2 - 2

<工程3B-2>

本工程は、化合物 (1 w) より、アシルウレア誘導体 (3 g) を得る工程である。<工程 3 B-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3B-3>

本工程は、化合物(3g)の脱保護により化合物(3f)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

[0142]

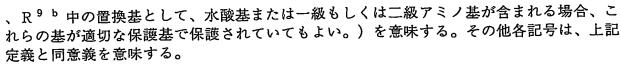
[製造方法3-C]式(XI)で表される中間体のうち、 V^2 が酸素原子、 W^1 が W^2 (式中、 W^2 は、単結合、式-C(R^{W1})(R^{W2})-(式中、 R^{W1} および R^{W2} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基、 R^9 が R^{9} b である中間体(30)の製造方法

[0143]

【化20】

[0144]

(式中、 R^{103} は、 C_{1-6} アルキル基またはベンジル基を意味する。 R^{9b} は3~10 月非芳香族へテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 R^{9b} は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお



[0145]

化合物 (3 k) としては、例えばベンジル マロネート、モノーベンジル 2-7 フェース・トなどの市販品があげられる。

化合物 (31) としては、例えばエチル マロニルクロライド、メチル マロニルクロライド、エチル オギザリルクロライド、メチル オギザリルクロライドなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。 <工程3C-1>

本工程は、化合物(3k)と式 R^{9b} ーHで表されるアミンもしくはその塩との縮合反応により、化合物(3m)を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N ージメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-x チルー3-(3-i) メチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-i ンゾトリアゾールー1-i ルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は 0 でから加熱還流の温度であり、反応時間は 1 0 分から 3 0 時間である。

<工程3C-2>

本工程は、化合物(31)と式 R^{9 b} − Hで表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3 m)を得る工程である。溶媒としては、N, N − ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は 0 ℃から加熱還流の温度であり、反応時間は 10分から 30時間である。

<工程3C-3>

本工程は、化合物(3 m)から化合物(3 n)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、 R^{1} 0 3 がベンジル基で、かつ R^{9} b 上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は 0 $\mathbb C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は $\mathbb C$ 0 分から $\mathbb C$ 0 時間である。

<工程3C-4>

本工程は、化合物(1mn)と化合物(3n)の縮合反応により、化合物(3o)を得る工程である。縮合剤として、 $1-x+\nu-3-(3-i)$ メチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-iベンゾトリアゾールー1-iイルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-iジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3C-5><工程3C-6><工程3C-10>

本工程は、化合物(1 w)、(1 o r)(化合物(1 o r)は、上記[製造方法1-B] に記載の化合物(1 o)および化合物(1 r)を意味する。以下、同じ。)または(2 f)より、それぞれ化合物(3 p)、(3 q)または(3 s)を得る工程である。<工程 3 C-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-7>

本工程は、化合物 (3 q) から化合物 (3 r) を得る工程である。<工程1A-1>と

同様の方法を用いることができる。

<工程3C-8>

本工程は、化合物 (3 r) の化合物 (3 p) への転位反応の工程である。<工程 1 A - 2 > と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-9>

本工程は、化合物 (3 p) の脱保護により化合物 (3 o) を得る工程である。<工程 1 A - 5 > と同様の方法を用いることができる。

<工程3C-11>

本工程は、化合物(3s)の脱離基 L^2 をアミノ基に変換し、化合物(3o)得る工程である。<工程2-11>と同様の方法を用いることができる。

[0146]

[製造方法 3-D]式(XI)で表される中間体のうち、 V^2 が酸素原子、 W^1 が式-NH-で表される基、 R^9 が R^9 b である中間体(3t)の合成方法

[0148]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程3D-1>

<工程3D-2>

本工程は、化合物 (1 w) から化合物 (3 u) を得る工程である。<工程 3 D-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3D-3>

本工程は、化合物 (3 u) の脱保護により化合物 (3 t) を得る工程である。<工程 1 A - 5 > と同様の方法を用いることができる。

なお、 R^{9b} で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または Y^1 が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、この工程の後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

[0149]

[製造方法4] 製造方法3-Cにおける各種中間体合成の別法

[0150]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程4-1><工程4-4><工程4-7><工程4-10>

本工程は、化合物(1 m n)、(1 w)、(1 o r)または(2 f)と化合物(3 k)との縮合反応により、それぞれ化合物(4 a)、(4 c)、(4 e)または(4 g)を得る工程である。<工程 3 C - 4>と同様の方法を用いることができる。

<工程4-2><工程4-5><工程4-8><工程4-11>

本工程は、化合物(4 a)、(4 c)、(4 e)または(4 g)からそれぞれ化合物(4 b)、(4 d)、(4 f)または(4 h)を得る工程である。<工程 1 A - 1 > と同様の方法を用いることができる。ただし、<工程 4 - 5 > および<工程 4 - 8 > においては、ピリジン 2 位アミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、 $R^{1\ 0\ 1}$ または $R^{1\ 0\ 2}$ が $C_{1\ -}$ 6 アルキル基または 2 - (トリメチルシリル)エチル基で、 $R^{1\ 0\ 3}$ がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物(4 d)または(4 f)を得ることができる。

<工程4-3><工程4-6><工程4-9><工程4-12>

本工程は、化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)と、式 R^{9b} — H で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物(3o)、(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程 3C-1>と同様の方法を用いることができる。

[0152]

[製造方法5] 中間体(5 f)の製造方法

[0153]

[1623]

$$R^{W3}$$
 $C = R^{9a}$
 $C = R^{9a}$

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[0155]

(1w) [0154]

化合物 (5 a) は、式 $R^{W3} - NH$ で表されるアミンとフェニル クロロホルメートま たはフェニル クロロチオノホルメートより、WOO2/32872 (製造方法16、製 造例316-1もしくは製造例316-2)に記載の方法または J. Org. Chem. , 2000, 65(19), 6237に記載の方法に準じて製造することができる。なお 、式RW3-NHで表されるアミンは、市販品を用いることができる。

(5g)

化合物 (5 b) は、式R^{9 a} - C (= O) - O H で表されるカルボン酸と塩化チオニル などとの反応により得ることができる。なお、式 R^{9} a -C(=O)-OHで表されるカ ルボン酸は、市販品を用いることができる。

<工程5-1>

本工程は、化合物 (5 b) を用いたアシル化により、化合物 (5 a) から化合物 (5 c) を得る工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレ ン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチ ルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時 間は10分から30時間である。

<工程5-2><工程5-3>

本工程は、化合物 (1mn) または (1w) と、化合物 (5c) との反応により、それ ぞれ化合物 (5 f) または (5 g) を得る工程である。溶媒としては、N, N - % % %ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなど を用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適 宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30 時間である。

なお、R⁹ a で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、ま たは Y^1 が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護 反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

<工程5-4>

本工程は、化合物 (5 g) の脱保護により化合物 (5 f) を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

[0156]

[製造方法 6] 中間体 (6 c) の製造方法

[0157]

[0158]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[0159]

化合物(6a)は、式 R^{W3} -NHで表されるアミンと式 R^{9b} -Hで表されるアミンとのウレア形成反応により得ることができる。Synthesis 1189(1997)に記載の方法に準じて製造することができる。式 R^{W3} -NHで表されるアミンおよび式 R^{9b} -Hで表されるアミンは、市販品を用いることができる。

<工程6-1>

本工程は、化合物(6 a)から化合物(6 b)を得る工程である。試薬としてフェニルクロロホルメートまたはフェニル クロロチオノホルメートを用いる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

本工程は、化合物(1 m n)または(1 w)と、化合物(6 b)との反応により、それぞれ化合物(6 c)または(6 d)を得る工程である。溶媒としては、N,Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、Nーメチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は 0 Cから加熱還流の温度であり、反応時間は 1 0 Cから 時間である。

なお、 R^{9b} で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または Y^1 が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

<工程6-4>

本工程は、化合物(6 d)の脱保護により化合物(6 c)を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

[0160]

[製造方法 7] 式 (X I I) で表される中間体の製造方法

[0161]

[0162]

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[製造方法7-A] 式(X I I I) で表される中間体のうち、 R^1 が R^1 a である中間体(7 e) の製造方法

[0163] 【化26】

[0164]

(式中、R^{1 a} は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒 素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR ^{1 1 a R ^{1 1 b} (式中、R ^{1 1 a} および R ^{1 1 b} は、上記定義と同意義を意味する) で表} される基(R^{1 a} は上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有してい てもよい。なお、R^{1 a} 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含 まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他 各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7A-1><工程7A-2><工程7A-3><工程7A-4><工程7A-5> 本工程は、化合物 (11)、 (1m)、 (1k)、 (1j) または (1n) からそれぞ れ化合物 (7 a)、 (7 b)、 (7 c)、 (7 d) または (7 e) を得る工程である。例 えば、式Ar-OC (=0) -Clで表される化合物、式Ar-OC (=S) -Clで表 される化合物などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと 反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物 (1 l) 、 (1 m) 、 (1 k) 、(1j)または(1n)にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネ ート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体、チオウレア 誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、Nーメチルピ ロリドン、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなど を用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、 水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の 温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R¹ a 上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸化反応 、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分 解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的には例えば、化合物(1 1)、(1k)または(1j)とケトンまたはアルデヒドを有するアミンとを反応させた 後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により、R^{1 a}上にアミン側鎖を導入する方法 などが当てはまる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ 水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラ ヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、 化合物 (11)、(1k) または(1j) とエステルを有するアミンとを反応させて得ら れる化合物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、 水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてアミド誘導 体に変換することもできる。この際溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラ ヒドロフランなどを用いることができる。縮合剤としては1-エチル-3-(3-ジメチ ルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール -1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェ ートを使うことができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分 から30時間である。

<工程7A-6>

本工程は、化合物 (7 a) の還元により、化合物 (7 b) を得る工程である。<工程1 A-11>と同様に行うことができる。

<工程7A-7>

本工程は、化合物 (7 b) のアミノ基を保護し、化合物 (7 c) を得る工程である。< 工程1B-6>と同様に行うことができる。

<工程7A-8>

本工程は、化合物 (7 c) のアルキル化により、化合物 (7 d) を得る工程である。< 工程1A-13>と同様に行うことができる。

<工程7A-9>

本工程は、化合物 (7 d) の脱保護により、化合物 (7 e) を得る工程である。<工程 1A-5>と同様に行うことができる。

<工程7A-10>

本工程は、化合物 (7b) のアルキル化により、化合物 (7e) を得る工程である。< 工程1A-12>と同様に行うことができる。

[0165]

[製造方法7-B] 式(X I I I) で表される中間体のうち、 R^1 が R^{1} B^2 である中間体(7 j) の製造方法

[0166]

[0167]

(式中、R^{1 b} は、C_{1 - 6} アルキル基、C_{2 - 6} アルケニル基、C_{2 - 6} アルキニル基 、Сз-10シクロアルキル基、С6-10アリール基、С3-10シクロアルキルС1 - 6 アルキル基、C 6 - 1 0 アリールC 1 - 6 アルキル基、5~10員へテロアリール基 、3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出て いるものに限る)、5~10員ヘテロアリールCı-6アルキル基、3~10員非芳香族 ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基(R^{1-b} は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ば れる置換基を有していてもよい。なお、R¹b中の置換基として、水酸基または一級もし くは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。) を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7B-1><工程7B-2><工程7B-3><工程7B-4><工程7B-5> 本工程は、化合物 (11)、 (1m)、 (1k)、 (1j) または (1n) よりそれぞ れ化合物 (7 f)、 (7 g)、 (7 h)、 (7 i) または (7 j) を得る工程である。具 体的には、化合物 (11)、 (1m)、 (1k)、 (1j) または (1n) とカルボン酸 ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させる方法、 あるいは化合物 (11)、 (1 m)、 (1 k)、 (1 j) または (1 n) とカルボン酸と を、例えば(1 H-1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチ ルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下、反応させ る方法を用いることにより、化合物 (7 f)、 (7 g)、 (7 h)、 (7 i) または (7 j) を得ることができる。また、チオアミド誘導体を得るには、アミド誘導体合成後、ロ ーソン試薬 (Org. Synth., 1990, VII, 372、J. Org. Chem .,1990,55(14),4484)などを用いてチオアミド誘導体へ変換すること もできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピ ロリドン、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなど を用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチ ルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、 水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の 温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R^{1 b} 上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法7-A] の<エ 程 7 A – 1 > に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステ ル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の 適切な工程で適宜行うこともできる。

<工程7B-6>

本工程は、化合物 (7 f) の還元により、化合物 (7 g) を得る工程である。<工程1 A-11>と同様に行うことができる。

<工程7B-7>

本工程は、化合物 (7g) のアミノ基を保護し、化合物 (7h) を得る工程である。< 工程1B-6>と同様に行うことができる。

<工程7B-8>

本工程は、化合物 (7 h) のアルキル化により、化合物 (7 i) を得る工程である。 < 工程1A-13>と同様に行うことができる。

<工程7B-9>

本工程は、化合物 (7 i) の脱保護により、化合物 (7 j) を得る工程である。<工程 1A-5>と同様に行うことができる。

<工程7B-10>

本工程は、化合物 (7g) のアルキル化により、化合物 (7j) を得る工程である。< 工程1A-12>と同様に行うことができる。

[0 1 6 8]

[製造方法 7-C] 式 (XII) で表される中間体のうち、 R^1 が R^{1c} である中間体(70)の製造方法

[0169] 【化28】

[0170]

(式中、 R^{1} c は、 C_{1-6} アルコキシ基(R^{1} c は、上記置換基群 a または上記置換基 群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R¹゚中の置換基として、水酸基ま たは一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されて いてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[0171]

<工程7C-1><工程7C-2><工程7C-3><工程7C-4><工程7C-5> れ化合物 (7k)、 (7l)、 (7m)、 (7n) または (7o) を得る工程である。化 合物 (11)、(1m)、(1k)、(1j) または(1n) とクロル炭酸エステル、ク ロル炭酸チオエステル、ジアルキル ジカーボネートなどと反応させて、化合物 (7 k) 、(71)、(7m)、(7n)または(7o)を得ることができる。塩基を用いること もでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭 酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R¹ · 上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法7-A] の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

<工程7C-6>

本工程は、化合物 (7 k) の還元により、化合物 (7 l) を得る工程である。<工程 l A-11>と同様に行うことができる。

<工程7C-7>

本工程は、化合物 (71) のアミノ基を保護し、化合物 (7m) を得る工程である。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

<工程7C-8>

本工程は、化合物 (7m) のアルキル化により、化合物 (7n) を得る工程である。<工程1A-13>と同様に行うことができる。

<工程7C-9>

本工程は、化合物 (7 n) の脱保護により、化合物 (7 o) を得る工程である。<工程 1 A - 5 > と同様に行うことができる。

<工程7C-10>

本工程は、化合物 (71) のアルキル化により、化合物 (70) を得る工程である。< 工程 1A-12> と同様に行うことができる。

[0172]

[製造方法 8] 式 (I) で表される本発明の化合物の製造方法

[0173]

【化29】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[0174]

[0175]

(式中、Y²は、スルフィニル基またはスルホニル基を意味する。その他各記号は上記定義と同意義を意味する。)

<工程8-1>

本工程は、化合物 (8 a)、すなわち上記中間体 (X I) から本発明の化合物 (I - A) を得る工程である。

1) R^1 または R^9 に一級または二級のアミノ基が含まれない場合

(方法1) 式Ar-OC (=0) -C1で表される化合物、式Ar-OC (=S) -C1で表される化合物などを用いて、化合物 (8a)をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物 (I-A)を得ることができる。または、化合物 (8a) にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、本発明の化合物 (I-A)に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法2) 化合物(8 a)とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。または、化合物(8 a)とカルボン酸とを、例えば(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム へキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下反応させて、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法3) 化合物 (8 a) とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル 出証特2005-3028511 ジカーボネートなどとを反応させて、本発明の化合物(I – A)を得ることができる。 塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンな どの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いる ことができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N 、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いること ができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間で ある。

2) R^1 または R^9 に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいは Y^1 が式-NH-で表される基の場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより 、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、 R^1 または R^9 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法 7-A]の<工程 7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

<工程8-2>

本工程は、化合物 (8b)、すなわち上記中間体 (XII) から本発明の化合物 (I-A) を得る工程である。

1) R^1 または R^9 に一級または二級のアミノ基が含まれない場合

(方法1) 化合物 (8b) とアシルイソチオシアネートとを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエンーメタノール混合溶媒、トルエンーエタノール混合溶媒、アセトニトリル、N, Nージメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である

(方法 2) 化合物 (8 b) とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は <math>0 C から加熱還流の温度であり、反応時間は 1 0 分から 3 0 時間である。

(方法3)化合物(8 b)と化合物(3 n)の縮合反応により、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。縮合剤としては、1-x+v-3-(3-iy+v)アミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-iv+i0リアゾールー1-i1ーイルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-iy+v+i1の分から30時間である。反応温度は0v+i2から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法4) 化合物 (8b) をN- (クロロカルボニル) イソシアネートまたはフェニルイソシアネートホルメートと反応させ、ついでアミンと反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法5) 化合物 (8 b) と化合物 (6 b) との反応により、本発明の化合物 (I - A) を得ることができる。溶媒としては、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

2) R^1 、 R^9 または R^{10} にアルコキシカルボニル基が含まれない場合

化合物(8b)と化合物(3k)とを縮合反応させた後、得られた化合物の R^{103} を 脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物(I-A) を得ることができる。

化合物 (8b) と化合物 (3k) との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1 H-1, 2, 3-ベンゾト リアゾールー1ーイルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオ ロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用い ることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドな どを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分 から30時間である。

R¹⁰³の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用い ることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テト ラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシ ルカルボジイミド、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1 H-1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチル アミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリ エチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の 温度であり、反応時間は10分から30時間である。

3) R^1 または R^9 に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるい はY¹が式-NH-で表される基の場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより 、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。

4) また、これらの工程の後に、 R^1 または R^9 上の置換基変換を行うため、上記 [製造 方法7-A]の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応 、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応 などを適宜行うこともできる。

<工程8-3>

本工程は、本発明の化合物(I-B)を本発明の化合物(I-C)へ酸化する工程であ る。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3ークロロ過安息香酸な どを用いることができ、溶媒としては、メタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルム などを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10 分から30時間である。

[0176]

「製造方法9]

上記中間体(1 d)のうち、Xが式-C(R^{10b})=で表される基である場合の各中間 体の製造方法

[0177] 【化31】

(式中、 L^3 は塩素原子または臭素原子を意味する。 X^{101} は、塩素原子、臭素原子ま たはヨウ素原子を意味する。R^{10b}は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基 、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または式 $-CO-R^{1\ 2}$ (式中、 $R^{1\ 2}$ は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。 $R^{1\ 0\ d}$ は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。 $R^{1\ 0\ e}$ は、水素原子または C_{1-4} アルキル基を意味する。 $R^{1\ 0\ f}$ 、 $R^{1\ 0\ g}$ および $R^{1\ 0\ h}$ は、同一または異なって水素原子または C_{1-4} アルキル基を意味するが、 $R^{1\ 0\ f}$ 、 $R^{1\ 0\ g}$ および $R^{1\ 0\ h}$ の炭素数の和は4以下である。 $R^{1\ 0\ k}$ は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程9-1>

本工程は、化合物(9 a)の5位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物(9 b)を得る工程である。例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

<工程9-2>

<工程9-3>

本工程は、化合物(9 c)から化合物(9 d)を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0 $\mathbb C$ から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41,3747(2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

<工程9-4>

本工程は、化合物(9 b)から化合物(9 e)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) などのパラジウム触媒存在下、(1-エトキシビニル)トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997) があげられる。

<工程9-5>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9f)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d} - OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10a} - OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる

。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。 なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron Lett., 25 (51), 5939 (1984) があげられる。

<工程9-6> 本工程は、化合物 (9 b) から化合物 (9 g) を得る工程である。ジクロロビス (トリ フェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b) とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物 (9 g) を得ることができる。反応 系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機 塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テ トラヒドロフラン、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、ジオキサン 、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることが できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間であ る。

<工程9-7>

本工程は、化合物 (9 b) から化合物 (9 h) を得る工程である。ジクロロビス (トリ フェニルホスフィン) パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b) とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物 (9 h) を得ることが できる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テ トラヒドロフラン、N, Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、ジメチルス ルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応 時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159 (1997) があげられる。

<工程9-8>

本工程は、化合物 (9 b) から化合物 (9 k) を得る工程である。Bull. Chem . Soc. Jpn., 67 (8), 2329 (1994) に記載の、ジクロロビス (トリ フェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒およびギ酸ナトリウム存 在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒド ロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシ ドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は1 0分から60時間である。

<工程9-9>

本工程は、化合物 (9 b) から化合物 (9 m) を得る工程である。 J. Org. Che m., 2001, 66 (20), 605 に記載の、ジクロロビス (トリフェニルホスフィ ン) パラジウム (II) などのパラジウム触媒存在下、アルキルマグネシウムハライドと 塩化亜鉛(II)より調製した試薬を反応させる方法などを用いることができる。溶媒と して、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温 度であり、反応時間は10分から60時間である。また、Tetrahedron Le tt. 1996, 37 (14), 2409-2412に記載の、ジクロロビス (トリフェ ニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチン を反応させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いることが できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間であ

なお、上記<工程9-1>から<工程9-9>と同様の反応は、 [製造方法1] から [製造方法8] に記載した各種中間体からの、ピリジン5位 (R¹⁰) の置換基変換反応に おいても適宜応用することができる。

[0178]

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる 基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など のハロゲン原子;ニトロ基;メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニル オキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基;ベンゼンスル ホニルオキシ基、pートルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基; アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる

[0179]

アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基 であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホルミル基、アセチ ル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、 フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアシル基;例えば t-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基;例えばベンジルオキシカルボニ ル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカ ルボニル基;例えばメチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または 非置換のアルキル基;例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、 ジフェニルメチル基などの置換ベンジル基;例えばピバロイルオキシメチル基などのアル キルカルボニルオキシアルキル基;例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル 基などのアルキルシリル基;例えばトリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリ ルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリ ルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシアルキル基などをあげることができ

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法に より行うことができる。

[0180]

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基であ ればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基;例えばメトキシメチル基、2-メトキシ エトキシメチル基などのアルコキシメチル基;テトラヒドロピラニル基;例えばベンジル 基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロ ベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基;例えばアリル基などのア ルケニル基;例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法に より行うことができる。

[0181]

カルボキシル基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知 られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル 基、i-プロピル基、t-ブチル基、2-ヨードエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置 換または非置換のアルキル基;例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、i-ブトキシ メチル基のようなアルコキシメチル基;例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキ シメチル基などのアシルオキシメチル基;例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル基、 1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基;例え ばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの 置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

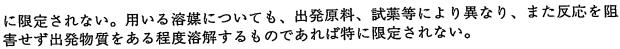
これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法に より行うことができる。

[0182]

なお、上記記載の保護基のほか、Greeneら著"Protective Groups in Organic Synthes is"、第2版、JOHN WILEY & SONS, INC. に記載の保護基を用いることもできる。

[0183]

以上が本発明に係る化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明の化合物の製造 における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく 、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特



[0184]

本発明に係る化合物 (I) が遊離体 (フリー体) として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物(I)の遊離体に、常法に従って変換することができる。

[0185]

本発明に係る化合物 (I) および本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、光学異性体など) は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなど) を用いることにより精製し、単離することができる。

[0186]

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。

[0187]

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができる。

上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、βーカロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末など をあげることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安 息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム 、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ 上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、

上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトー ルなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液をあげることができ、

上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α - トコフェロールなどを 挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

[0188]

また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤;例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤をあげることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じてこれら の表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、 等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製 剤化する。

本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1mgないし10g(好ましくは1mgないし2g)、外用剤の場合には、0.01mgないし10g(好ましくは0.1mgないし2g)、注射剤の場合には、0.01mgないし10g(好ましくは0.1mgないし2g)を110g0日に110g1

【実施例】

[0189]

本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造 することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は、如何な る場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0190]

製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとしてYMC S IL-60-400/230Wを用いた。

また、LC-MS精製条件として特記しない限りは、以下に記載の条件を用いた。 ODSカラム (Wakopak R Combi ODS Column, またはYMC Combi ODS-A)

Solvent A液 0.1%トリフルオロ酢酸ー水、B液 0.1%トリフルオロ酢酸ーアセトニトリル

Flow Rate 30mL/min

Stop Time 10min

Gradient

0.00min A:99%, B:1%

8. 00min A:20%, B:80% 8. 20min A:0%, B:100%

[0191]

製造例 1 フェニルアセチルイソシアネート 0.5Mヘキサン溶液

窒素雰囲気下、フェニルアセタミド (1.81 g, 13.4 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (150 mL) 懸濁液に、室温でオキザリル クロリド (3.51 mL, 40.2 mmol) を加え、110 で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮し、ここにn-ヘキサン (26.8 mL) を加え、ソニケーションをかけた。この上清 (黄色溶液部分) を表題試薬として以後の反応に用いた。

[0192]

製造例2 N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (5.00g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.58ml) 、4-フルオロアニリン <math>(3.79ml) を氷冷水浴下で加え、室温に昇温して 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (8.02g, 定量的) を淡褐色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7 .50-7.55 (2H, m), 9.19 (1H, brs).

[0193]

製造例3 N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド

N-(4-7)ルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (8.02g) をエタノール (80ml) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (3.19g) を加えて3時間30分間攪拌した。 反応液に 1 N塩酸 (84ml) を加え、エタノールを減圧留去した。 残渣を塩析下、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルーへキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (7.06g, 94%) を淡褐色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CD₃OD) δ (ppm): 3.40 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

[0194]

製造例4 N-(2,4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル 窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (1.00g)をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.12ml)、2,4-ジフルオロアニリン (0.82ml)を氷冷水浴下で加え、室温に昇温して3時間40分間攪拌した。トリエチルアミン (0.56ml)、2,4-ジフルオロアニリン (0.39ml)を追加し、室温にて一晩攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2,4-ジフルオロアニリン (0.17ml)を追加し、室温にて3時間攪拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2,4-ジフルオロアニリン (0.17ml)を追加し、室温にて1時間20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1 N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1)を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.14g,68.4%)を淡紫色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.53 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 8 .18-8.29 (1H, m), 9.42 (1H, brs).

[0195]

製造例 5 N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (1.14g) をエタ

ノール (10ml) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (417mg) を加えて3時間30分間攪拌した。反応液に1 N塩酸 (20ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルーへキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.01g, 94.5%) を淡紫色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33 (1H, brs), 3.40-3.48 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 9.98 (1H, s).

[0196]

製造例6 N-(4-フルオロベンジル) オキザリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、4-フルオロベンジルアミン (1.252g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.6ml)、エチル クロロオキザレート (1.4ml)を滴下し、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製することにより表記化合物 (1.851g, 82%) を白色結晶として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 4. 49 (2H, d, J=6.4Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, br).

[0197]

製造例7 N- (4-フルオロベンジル) オキザリック アシド

N-(4-7)ルオロベンジル)オキザラミド エチルエステル(1.85g)をメタノール(20m1) -水(5m1)に溶解させ、水酸化リチウム一水和物(671mg)を加えて室温にて30分間攪拌した。反応液に 2N塩酸(10m1)を加えた後、メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルーへキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物(1.346g, 83%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 4.51 (2H, d, J=6.0Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.57 (1H, br).

[0198]

製造例8 N-(2-フェニルエチル) オキザリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、2-フェニルエチルアミン (970mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル クロロオキザレート (1.0ml)を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物 (1.83g) を黄色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz), 3.61 (2H, q, J=7.2Hz), 4.33 (2H, q, J=7.2Hz), 7.13 (1H, br), 7.19-7.35 (5H, m).

製造例 9 N- (2-フェニルエチル) オキザリック アシド

N-(2-7) エチルエステル粗生成物(1.83g)をメタノール(20ml) -水(5ml)に溶解させ、水酸化リチウム一水和物(671mg)を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に1 N塩酸(50ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルーへキサン(1:5、60ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(1.327g)を白色粉末として得た。

[0200]

[0199]

製造例 10 N- (3-7)

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.39 (3H, t, J=7.2Hz), 1.92 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 3.38 (2H, q, J=7.2Hz), 4.34 (2H, q, J=7.2Hz), 7.10 (1H, br), 7.17-7.32 (5H, m).

[0201]

製造例11 N-(3-フェニルプロピル)オキザリック アシド

N-(3-7) エチルプロピル)オキザラミド エチルエステル粗精製物(2.06g)をメタノール(20m1) -水(5m1)に溶解させ、水酸化リチウム一水和物(671mg)を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に1 N塩酸(50m1)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルーへキサン(1:5、60m1)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(1.579g)を白色粉末として得た。

[0202]

製造例 12 N- (4-7)ルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシドジエチル ジフルオロマロネート(196ng)をトルエン(2ml)に溶解させ、4-フルオロアニリン (0.1ml)を加えて一晩加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、1 N塩酸(2.5ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色個体の残渣(188ng)をエタノール(2ml)-水(0.5ml)に溶解させ、室温にて水酸化リチウム一水和物(42mg)を加えて 1 時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルと水で分配した。水層に 1 N塩酸(1.5ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、N- (4-フルオロフェニル)-ジフルオロマロニック アシド粗生成物(116ng)を白色粉末として得た。

[0203]

製造例13 N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン

N, N-ジエチルー1, 3ープロパンジアミン (10.0 mL) とトリエチルアミン (10.0 mL) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル (5.15 mL)を滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル (200 mL) に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物 (8.90 g, ESI-MS (m/z):189) を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (2.00 g, 0.826 mmol) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で15分間攪拌後、65℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(2.0 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL)、水 (10.0 mL)を加え、氷浴中1時間攪拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物 (9.2 g, 72.3 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.65 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.51 (4H, q, J=7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.0 Hz). ESI-MS (m/z): 145 [M+H]⁺.

[0204]

<u>製造例 14 メチルー [3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] アミン 1-(3-アミノプロピル) -4-メチルピペラジン(<math>1.50 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(1.53 mL)を加え、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル(0.</u>

811 ml)を滴下した。室温で18時間攪拌後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。さらに水層を減圧濃縮し、ここで得られた残渣にテトラヒドロフラン(100 mL)を加え、不溶物をろ別した。ろ液を先の残渣と合わせて減圧濃縮し、残渣(549 mg)を得た。この残渣をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(107 mg)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを30分間室温で攪拌し、さらに65℃で2時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、水(0.11 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.11 mL)、水(0.55 mL)を順次加え、氷浴中1時間攪拌した。不溶物をろ別、ろ物をテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗体(1.63 g、26.3 %)を得た。

ESI-MS (m/z): 172 $[M+H]^+$.

[0205]

製造例 15 2-アミノー4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン <math>2-アミノー4-クロロピリジン (8.00g) をN-メチルピロリドン (65m1) に溶解させ、2-フルオロー4-ニトロフェノール (19.55g) 、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (43.36m1) を加えて160℃にて41時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) と 2N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (3.02g,20%) を乳白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d, J=1.6Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.15 (2H, m).

[0206]

<u>製造例16 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-4-1) カルボニルアミノ] ピリジン</u>

2-アミノー4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリジン(2.71g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(60ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(2.27ml)、クロロギ酸フェニル(2.05ml)を滴下した後、室温にて25分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物(5.00g)を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解させ、ピロリジン(3.64ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液・飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~1:4~酢酸エチル)により精製することにより、表記化合物(2.927g,78%)を淡褐色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.12 (1H, brs), 7.27-7.33 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=2.4Hz), 8.0 7-8.15 (3H, m).

[0207]

<u>製造例17 4-(4-アミノ-2-7-7-1-1-4-(ピロリジン-1-1-4-1) カルボニルアミノ] ピリジン</u>

4-(2-7)ルオロー4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-4))カルボニルアミノ]ピリジン (2.927g) にエタノール (100ml) -水 (20ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (3.0g) 、塩化アンモニウム (6.0g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不

溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルーヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (2.378g, 89%) を淡褐色結晶として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.50-6.60 (2H, m), 6.96 (1H, t, J=8.8Hz), 7.03 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz).

[0208]

製造例18 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-+[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ ピリジン

2-アミノー4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリジン(187mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(4ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.2 1ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、室温にて20分間攪拌した。この反応液にさらにN、N-ジメチルホルムアミド(2ml)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(609mg)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール(10ml)ーテトラヒドロフラン(10ml)を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(200mg)を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製することにより、表記化合物(214mg,71%)を無色結晶として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.03-4.1 0 (2H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, t, J=8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

[0209]

<u>製造例 19 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] -4 - (2 - 7 - 4 - 4 - 1</u>

2-アミノー4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン (249mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.2 1ml) 、クロロギ酸フェニル (0.19ml) を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。この反応液に $2\,M$ ジメチルアミンーメタノール溶液 (4.0ml) を加えて $2\,H$ 間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (219mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

 $^1\,H-NMR$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.03 (6H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.30 (2H, t, J=8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.16 (3H, m).

[0210]

<u>製造例20 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)</u>カルボニルアミノ]ピリジン

2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリジン(218mg)にエタノール(20ml)-水(5ml)を加えて溶解させた後、電解鉄粉(250mg)、塩化アンモニウム(500mg)を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルーへキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物(180mg, 91%)を淡黄色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 3.77 (2H, br), 6.40-6.60 (3H, m),

6.96 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6) Hz).

[0211]

製造例21 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カ ルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (374mg) を窒素雰 囲気下、テトラヒドロフラン(7.5ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0 .314ml)、クロロギ酸フェニル (0.282ml) を滴下した後、室温にて10分間攪拌した。こ の反応液に2Mメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(7.5ml)を加えて2日間攪拌し た。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を 減圧留去して得られた残渣(1028mg)をエタノール(20ml)-N, N-ジメチルホルムア ミド (5ml) -水 (5ml) に溶解させ、電解鉄粉 (500mg) 、塩化アンモニウム (1.0g) を 加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトろ過し、酢酸エ チルと水で洗浄した。ろ液の有機層を分取して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) に より精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加え て懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(321.7mg, 2工程78%)を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.91 (3H, d, J=4.4Hz), 3.79 (2H, brs), 6.16 (1H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.93 (1H, t, J=8.8Hz), 7.68 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J=6. OHz), 9.14 (1H, brs).

[0212]

製造例22 2-アミノー4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリジン

2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (1.246g) をメタノ ール (20ml) -テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に10%パラジウム 炭素 (1.0g) を加え、系内を水素置換して6日間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒 をろ過し、エタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して表記化合物(1.182g, 定量的)を褐 色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.77 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2) .4Hz), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.43 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 6.93 (1H, t, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

[0213]

製造例 $2 \ 3 \ \mathrm{N} - (4 - 7 \nu \pi \mathrm{D}) - \mathrm{N}' - [4 - (2 - 7 \pi \mathrm{S}) \nu \nu]$ イルオキシ) -3-フルオロフェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、2-アミノー4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)ピリジン(1. 14g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニ ル) マロニック アシド (986mg) 、トリエチルアミン (0.697ml) 、 (1 H-1, 2, 3 ーベンゾトリアゾール―1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム へ キサフルオロホスフェート(2.21g)を室温にて加え、23時間攪拌した。反応液を酢酸エチ ルーテトラヒドロフラン (1:1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fu ji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製す ることにより表記化合物(937mg, 47%)を白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.4Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.94 (1H, d, J=5.6Hz), 8.54 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

[0214]

製造例24 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピ ペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノー4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン (124.6mg) を窒素 雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.105ml)、クロロギ酸フェニル(0.094ml)を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。 反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (1.25ml) に溶 解させ、4-ヒドロキシピペリジン(253mg)を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液 に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ア ンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減 圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エ チル=1:2~1:4~酢酸エチル)により精製することにより、表記化合物(169mg, 9 0%) を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.27-7.36(2H, m), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08-8.20 (3H, m).

[0215]

製造例25 2-アミノー4- |2-フルオロー4- [3-(2-フェニルアセチル)チ オウレイド] フェノキシ ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (30ml) に2-フェニルアセチル クロリド (0.481ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム(707mg)を加え、同温で1.5時間攪拌し た。アセトニトリルを減圧留去した後、トルエン (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液 (20ml) を加えて25分間攪拌した。トルエン層 (12ml) を 2 - アミノー4 - (4 - アミ ノー2-フルオロフェノキシ)ピリジン(400mg)/ エタノール(10ml)溶液に室温にて 加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ー (溶出液;酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にジエチ ルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させ、ヘキサン (50ml) で希釈してろ取し、通気 乾燥することにより表題化合物(298mg, 41%)を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.43 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.4) Hz), 6.29 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.47 (6H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.95 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, brs)

[0216]

製造例 26 N - (3-フルオロ<math>-4- 12- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル 窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1 -イル) カルボニルアミノ] ピリジン (350mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (51.0mg) 、トリエチルアミン メチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.47g)を50℃にて加え、 同温で30分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと1 N水酸化ナトリウム 水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~1:4) により精製すること により表記化合物(545.7mg, 定量的)を黄色油状物として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.62-

[0217]

製造例 27 N- (3-7)ルオロー4-12-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロニック アシド

7.78 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.38 (1H, brs).

 $N-(3-フルオロー4-\{2-[(ピロリジンー1ーカルボニル)アミノ] ピリジンー4$ ーイルオキシ∤ フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル (546mg) をテトラヒド ロフラン (15ml) -メタノール (15ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム 炭素(236mg)を加え、系内を水素置換して一時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触 媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化 合物(354.4mg、79.3%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.00-3.80 (7H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 1 3Hz), 8.10 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 8.69 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

[0218]

製造例28 3- [4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素 雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、室温でトリエチルアミン (0.336ml) 、クロロギ酸フェニル(0.302ml)を滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し て得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させ、室温でN-メチル -N-(1-メチルピペリジンー4-イル)アミン(0.467ml)を加え、4時間攪拌した。反 応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニ ウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧 濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出 液;酢酸エチル)により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合 物 (245mg, 75.5%) を黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.98 (5H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m).

[0219]

製造例29 3- [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3- [4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチルー 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (243mg) をテトラヒドロフラン (6m1) -メタノール (6ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (128mg) を加え 、系内を水素置換して3時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノー ルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製し、減圧濃縮することにより表 記化合物(175mg、78.0%)を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.20-2.38 (3H, m), 2.82-3.02 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J=3.2, 8.4Hz), 6.47-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, t, J=8.8Hz), 7.17 (1H, brs) , 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz).

ESI-MS (m/z): 374 $[M+H]^+$.

[0220]

製造例30 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニ トロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] -1-メチルウレア

4-(2-7ルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン(300 mg, 1.2 mg)mol)とトリエチルアミン(0.335 mL, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL) 溶液に、氷 浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.226 mL, 1.8 mmol)を満下し、0.5時間攪拌した。反応 液を減圧下濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)、N, N-ジエチルー N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン(606 mg, 4.2 mmol)を加え、室温で4時間45 分攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過(Fuji Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1) し、黄色油状物として表記化合物 (503 mg, 100 %) を得た。

ESI-MS (m/z): 420 $[M+H]^+$.

[0221]

1-(3-i) エチルアミノプロピル)-3-[4-(2-i)] エフルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリジン-2-i ル] -1-i メチルウレア(503 mg, 1.20 mmol)のメタノール(40m1) - トラヒドロフラン(20m1) 溶液に 1.0 %パラジウム炭素(200 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で 1.2 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=1.0:1)で精製し、黄色油状物として表記化合物(467 mg, 85.6 %)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.29 (2H, m), 5.43 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s).

[0222]

<u>製造例32 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア</u>

ESI-MS (m/z): 406 $[M+H]^+$.

[0223]

製造例 33 1-(3-ジェチルアミノプロピル) <math>-3-[4-(4-アミノ-2-フル] オロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

1-(3-3) エチルアミノプロピル) -3-[4-(2-7)] スタノール(40ml) ーテトラヒドシ)ピリジンー2ーイル] ウレア(547 mg, 1.35 mmol)のメタノール(40ml) ーテトラヒドロフラン(20ml)溶液に10% パラジウム炭素(200 mg)を加え、水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製し、黄色油状物として表記化合物(316 mg, 62.3 %)を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.14 (2H, m), 5.45 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, m), 9.08 (1H, s).

[0224]

製造例34 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

4-フルオロフェニル酢酸 (169 mg, 1.1 mmol) を塩化チオニル (651 mg, 5.48 mmol) に溶解し、100 ℃で1 時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (213 mg, 2.19 mmol

出証特2005-3028511

)を加え、50で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-r)-2-2-1 フルオロフェノキシ)ピリジン-2-1 ルアミン(160~mg, 0.912~mol)を加え、室温で59.5 時間攪拌した。反応液を水(50~ml)と酢酸エチル(100~ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル= $1:2\sim$ 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製し、淡黄色粉末として表記化合物(84.6~mg, 28~%)を得た。

[0225]

ESI-MS (m/z): 415 $[M+H]^+$.

製造例 35 $4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 <math>[4-(2-7)\nu + 1-4-1]$ ロフェノキシ) ピリジン-2-1ル] アミド

4-(2-7)ルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイルアミン(300 mg, 1.2 m mol)とトリエチルアミン(0.335 mL, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル(0.226 mL, 1.8 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN, Nージメチルホルムアミド(6.0 mL)、1-メチルピペラジン(537 uL, 4.84 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;へキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物として表記化合物(450 mg, 75.3 %)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 6.0 H), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.06-8.13 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 376 $[M+H]^+$.

[0226]

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (339 mg, 0.903 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に 1 0%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:1-酢酸エチル)で精製し、黄色油状物として表記化合物 (196 mg, 62.8 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 6.43 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0227]

4- (2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (16 mL) 溶液に、Bocーイソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を加え、室温で6.5時間攪拌した。Bocーイソニペコチン酸 (54 mg, 2.42 mmol), トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol), ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で3時間攪拌した。さらにBocーイソニペコチン酸 (554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン (0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.07 g, 2.42 mmol) を追加し、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 m

1)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) に付し、黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 461 $[M+H]^+$.

[0228]

製造例 38 t-ブチル 4-[4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリジン <math>-2- イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル 4-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート粗体 (548 mg) のメタノール (50 mL) 溶液に、<math>10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia BW-300,、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:2-酢酸エチル) に付し、原料と目的物の混合物を得た。この混合物を再度メタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、黄色油状物として表記化合物 (185 mg) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.74 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.45 (1H, ddd, J=1.4, 2.4, 8.4 Hz), 6.51 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=1.2 H), 7.88 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.67 (1H, brs).

[0229]

製造例 39 t-ブチル $4-\{4-[2-フルオロ-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イルカルバモイル\} ピペリジン-1-カルボキシレート <math>t-$ ブチル 4-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.232 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート 0.5 Mへキサン溶液 (1.9 mL, 0.93 mmol、製造例 1)を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (60 mg, 43.7 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.8, 11.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.71 (1H, s).

[0230]

製造例40 t-プチル $4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシトピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート$

1-[4-(2-r = 7)] パンター 4-(2-r = 7) パージャンター 4-(2-r = 7) パージャンター 4-(2-r = 7) アセチル] チオウレア(4-(2-r = 7) アセチル] ・ 4-(2-r = 7) では、 4-(2-r = 7) では

8 mmol) を追加し、室温で32.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、テトラヒドロフラン (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)を加えて分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FU JI Silysia BW-300, ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)に付し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 648 $[M+Na]^+$.

[0231]

製造例 4 1 2ーアミノー4ー(2ークロロー4ーニトロフェノキシ)ピリジン 2ーアミノー4ークロロピリジン(2.57g)をジメチルスルホキシド(30ml)に溶解させ、2ークロロー4ーニトロフェノール(6.94g)、N,Nージイソプロピルエチルアミン(14ml)を加えて160℃にて6日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと1 N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)により精製することにより、表記化合物(574mg,11%)を褐色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum(CDC13) δ (ppm):4.53(2H,br),6.04(1H,d,J=2.4Hz),6.30(1H,dd,J=2.4,5.6Hz),7.19(1H,d,J=8.8Hz),8.04(1H,d,J=5.6Hz),8.16(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.40(1H,d,J=2.4Hz).

[0232]

製造例 42 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ) <math>-2-[(ピロリジン-1-1)] ル) カルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノー4ー(2-クロロー4ーニトロフェノキシ)ピリジン(574mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.602ml)、クロロギ酸フェニル(0.542ml)を滴下した後、室温にて10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-クロロー4ーニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物(1.272g)を得た。この粗生成物(637.3mg)をテトラヒドロフラン(6.5ml)に溶解させ、ピロリジン(1.06ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(20ml)-水(5ml)を加えて溶解させた後、電解鉄粉(500mg)、塩化アンモニウム(1g)を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製することにより、表記化合物(227mg)を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (2H, br), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

[0233]

<u>製造例43 4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン</u></u>

 $4-(2-\rho -4-1)$ ロフェノキシ) -2-(7 -1) カルボニルアミノ)ピリジン粗生成物(634.8mg)をテトラヒドロフラン(6.5ml)に溶解させ、モルホリン(0.94.2ml)を室温にて加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(2.0ml) -水(5ml)を加えて溶解させた後、電解鉄粉(500mg)、塩化アンモニウム(1g)を加えて1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し

、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノー ル=95:5)により精製することにより、表記化合物(283.3mg)を淡黄色粉末として得 た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.40-3.80 (10H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 8.02 (1H, d, J=6.0Hz).

[0234]

製造例 4 4 - T = 1 - 1 = 1

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 5.00 (2H, br), 6.10 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8H z), 8.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.22 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.8Hz).

[0235]

<u>製造例45 4- (4-r = 1) - (4-r = 1) - (2-r = 1) - (2</u>

窒素雰囲気下、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン(23 0mg)をテトラヒドロフラン(5m1)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.24 ml)、クロロギ酸フェニル(0.216ml)を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。ピロリジン(0.507ml)を加えてさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール(20ml)-水(5ml)を加えて溶解させた後、電解鉄粉(400mg)、塩化アンモニウム(800mg)を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:4~酢酸エチル)により精製し、表記化合物(145.5mg,51%)を白色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm): 1.90-2.05 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.70 (2H, brs), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.4Hz), 6.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=0.8Hz), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz).

[0236]

製造例 46 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン 反応容器に <math>2-アミノー4-クロロピリジン(5.0 g)、N-メチルピロリドン(40 ml)、2-ヒドロキシ-5-ニトロトルエン(11.9 g)、3イソプロピルエチルアミン(20.1 g)を入れ、窒素雰囲気下、150で5日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(200 ml)を加えて分配した。水層をジエチルエーテル(100 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100 ml×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル:酢酸エチル=1:1で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物(4.36 g,45.7 %)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.89 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.04 (2H , brs), 6.19 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=5.6

Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.8 Hz). ESI-MS (m/z): 246 $[M+H]^+$.

[0237]

製造例47 モルホリンー4ーカルボン酸 [4-(2-メチルー4-ニトロフェノキシ) ピリジン<u>-2-イル] アミド</u>

4-(2-メチルー4-ニトロフェノキシ) ピリジンー2-イルアミン (1.00 g, 4.08 m)mol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml, 8.16 mmol) を 加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml) を滴下し、1時間攪拌した。氷浴攪拌 下クロロギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、さらに30分間攪拌した。反応液を減圧下に 濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (18.9 ml)、モルホリン (1.42 ml) を 加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (150 ml)-水 (100 ml)で分配した。水層を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1で抽出後 、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサ ン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル)で精製した。粗精製画分を濃縮して得ら れた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、無色固体として表 記化合物 (772 mg, 52.8 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.54 (4H, m), 6.67 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H , d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, s), 9.38 (1H, s).

[0238]

製造例48 モルホリンー4-カルボン酸 [4-(4-アミノー2-メチルフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アン モニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90℃で20分間加熱攪拌した。室温まで冷却 後、反応液の不溶物をろ別し、ろ物を水、N,N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄した 。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (200 ml)-水 (100ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル(5 ml)を加えて懸濁させた後、ジエチルエーテル (30 ml)を加えて希釈した。固体をろ取し、通気乾燥し、無色粉末として表記化合物(184 mg, 26.1 %) を得た。母液を濃縮した残渣にジエチルエーテル(30 ml)を加えて懸濁させ た後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、さらに淡黄色粉末として表記化合物(20 7 mg, 29.3 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.54 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.48 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, m)I=6.0 Hz), 9.13 (1H, s).

[0239]

製造例49 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド

4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン(1.00 g)のテトラ ヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ 酸フェニル (0.768 ml, 6.12 mmol) を滴下し、1.5時間攪拌した。氷浴攪拌下クロロ ギ酸フェニル(0.252 ml)を追加し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)、ピロリジン(1.36 ml)を加え、室温で0.5時 間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水 (100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=2:1~ 1:1~酢酸エチル)で精製し、淡黄色固体として表記化合物 (988 mg, 70.7 %) を得た $^{\circ}$ H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.35 (4H, m), 6.66 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, m), 9.31 (1H, s).

[0240]

<u>製造例50</u> ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ピロリジンー 1-カルボン酸 [4-(2-メチルー4-ニトロフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アンモニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90 ℃で30 分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 ml)と水 (100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (10 ml)を加え、室温に放置した。固体が析出した後、ここにジエチルエーテル (30 ml)加え、室温で 2 時間攪拌した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、粉末として表記化合物 (467 mg, 66.2 %) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 1.94 (3H, s), 3.34 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.45 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.3 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

[0241]

製造例 51 1-(3-ジェチルアミノプロピル) <math>-3-[4-(2-メチルー4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

 $4-(2-x+\nu-4-z+\nu-2)$ ピリジン $-2-4\nu$ アミンとトリエチルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.384 ml, 4.08 mmol)を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド(20 ml)、N, Nージエチルー1, 3-プロパンジアミン(1.28 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 ml)と水(100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物として表題化合物(794 mg, 96.9 %)を得た。

ESI-MS (m/z): 402 $[M+H]^+$.

[0242]

製造例 52 1-[4-(4-アミノー2-メチルフェノキシ) ピリジンー2-イル] -3-(3-ジエチルアミノプロピル) ウレア

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 1.93 (3 H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1 H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.7 2 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s). ESI-MS (m/z): 372 [M+H] † .

[0243]

製造例53 1- [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -

3-エチルウレア

WO02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキ シ) ピリジン (707mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (15ml) に溶解させ、氷水 浴冷却下にトリエチルアミン (0.523ml)、クロロギ酸フェニル (0.470ml) を滴下した後 、徐々に室温まで攪拌下に昇温した。6時間後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナト リウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:2)により精製し、4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) -2-フェノキシカルボニルアミノピリジン(92 Omg)を粗精製物として得た。この粗精製物をN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)に溶 解させ、2Mエチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(4.5ml)を加え、室温にて23時間 攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2) により精製した。目的物画分を濃縮 して得られた残渣にヘキサンー酢酸エチル(5:1)を加えて結晶を析出させた。結晶を ろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(298mg, 32%)を白色結晶として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.37 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 7.98 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, brs).

[0244]

製造例 54 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) <math>-2-[(ピロリジン-1-4)] ル)カルボニルアミノ] ピリジン

WO02/32872に開示された2-アミノー4ー(4-アミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(47lmg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10m1)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.348m1)、クロロギ酸フェニル(0.313m1)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にピロリジン(2m1)を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサンー酢酸エチル(5:1)を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(232mg, 35%)を白色結晶として得た。

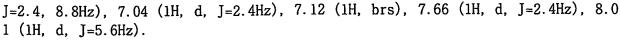
 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.01 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

[0245]

製造例 55 1 - [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] - 3-ジエチルウレア

WO02/32872に開示された2-アミノー4ー(4-アミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(236mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にN,Nージメチルホルムアミド(2ml)、N,Nージエチルアミン(0.5ml)を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサン(1:1)を加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(121.5mg,36%)を白色粉末として得た。 1H-NMR Spectrum(CDC13) δ (ppm):1.22 (6H, t, J=6.8Hz),3.36 (4H, q, J=6.8Hz),4.

01 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, 出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 8 5 1 1



[0246]

製造例 56 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) <math>-2-[(モルホリン-4-1)] ル) カルボニルアミノ] ピリジン

WO02/32872に開示された2ーアミノー4ー(4ーアミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(236mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にN,Nージメチルホルムアミド(2ml)、モルホリン(0.5ml)を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーへキサンを加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(172mg,49%)を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.49-3.51 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 6.86 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.5 8 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m).

[0247]

<u>製造例 5.7 4 - (4 - T = 1 + 2 + 1</u>

WO02/32872に開示された2-アミノー4ー(4-アミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(236mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸フェニル(0.188ml)を滴下した後、室温にて1.5時間攪拌した。この反応液にN,Nージメチルホルムアミド(2ml)、1ーメチルピペラジン(0.555ml)を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製して表記化合物(234mg,65%)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

[0248]

製造例 58 4 - (4 - T = 1 - 1

WO02/32872に開示された2-アミノー4ー(4-アミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(471mg)を窒素雰囲気下、N, Nージメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、室温にてトリエチルアミン(0.523ml)、1-(t-7)トキシカルボニル)ピペリジンー4ーカルボン酸(573mg)、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1 -イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1106mg)を加え、2.5時間攪拌した。トリエチルアミン(0.523ml)、1-(t-7)トキシカルボニル)ピペリジンー4ーカルボン酸(573mg)、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1 -イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1106mg)を追加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:ヘキサン=2:1)により精製後、残渣にジエチルエーテルーへキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(644m

g, 72%) を白色結晶として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 4.03 (2H, brs), 4.10-4.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz).

[0249]

製造例 59 4 - |3- - - 4- |3- - 4- |3- - 4- |3- - 4- |3- - 4- |3- - 4- |3- - 4- |3- - 1- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3- |3-

4- (4-アミノー3-クロロフェノキシ) -2- {1- [(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ ピリジン (447mg) に室温にて0.11Mフェニルアセチルイソチオシアネートーアセトニトリル溶液 (47ml) を加え、一晩攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:ヘキサン=1:1) により精製し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (527mg) を淡黄色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.87 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

[0250]

<u>製造例60 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(エトキシカルボニルア</u> ミノ) ピリジン

WO02/32872に開示された2ーアミノー4ー(4ーアミノー3ークロロフェノキシ)ピリジン(235.7mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.21ml)、クロロギ酸エチル(0.143ml)を滴下した後、室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:ヘキサン=1:1)により精製して4ー(4ーアミノー3ークロロフェノキシ)ー2ー(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン(190mg,50%)を無色油状物として得た。この4ー(4ーアミノー3ークロロフェノキシ)ー2ー(ビスエトキシカルボニル)アミノピリジン(190mg)をエタノール(5ml)に溶解させ、1 N水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)を室温にて加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテルーへキサン(1:2)を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(121mg,79%)を淡褐色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 4.03 (2H, brs), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.1 8 (1H, brs).

[0251]

<u>製造例 6 1 1 - [4-(4-r)] - 3-2 1 - 2 1 - 2 1 - 2 1 - 3 1 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 - 2 2 - 4 2 - 2 2 -</u>

WO02/32872に開示された2-アミノー4ー(4-アミノー3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) とシクロプロピルアミンから製造例53に準じた手法により表記化合物 (146mg, 46%) を淡褐色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.40-0.60 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 2.71 (1H, m), 4.05 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70-7.00 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=5.6Hz).

[0252]

製造例 62 1-[4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジンー<math>2-イル] -3- [2-(N, N-ジエチルアミノ) エチル] ウレア

WO02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキ シ) ピリジン (236mg) と 2 - (N, N-ジエチルアミノ) エチルアミンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (154.7mg, 41%) を無色油状物として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (6H, t, J=6.4Hz), 2.58 (4H, q, J=6.4Hz), 2.

64 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 6.43 (1H, m), 6.70-7.25 (5H, m), 7.97 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, brs).

[0253]

製造例 63 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) <math>-2-[4-(ピロリジン-1]ーイル)ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ] ピリジン

WO02/32872に開示された2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキ シ) ピリジン (236mg) と4 - (ピロリジン-1-イル) ピペリジンから製造例53に準 じた手法により表記化合物 (137.8mg, 33%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.97 (2H, m), 4.01 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd, J=2) .4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz).

[0254]

製造例 64 4 -(4-3-000-4-[2-(4-7) + 100] + 100) アセチルアミノ] フェノキシ ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カ ルボキシリック アシド t ーブチルエステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2- |1-[(t-ブトキ シカルボニル) ピペリジンー4ーイル] カルボニルアミノ ピリジン (196mg) をN, N ージメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (260mg) 、トリエチルアミン (0.184ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリア ゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホ スフェート(584mg)を50℃にて加えて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸 エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia MH、溶出液;へキ サン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた 残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (234.1mg, 85.2%) を無色油状物として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.78 (1H , m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, brs), 9.67 (1H, s) , 9.92 (1H, s).

[0255]

製造例65 ピロリジン-1-カルボチオイック アシド [4-(4-アミノ-3-クロ ロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、WO02/32872に開示された2-アミノー4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジン (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶 解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.185ml) 、クロロチオギ酸フェニル (0.184 ml) を滴下した後、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、トリエチルアミ ン (0.074ml) 、クロロチオギ酸フェニル (0.073ml) を追加した後、室温にて40分間攪拌 した。反応液にピロリジン (0.530ml) を加え、一晩攪拌した。ピロリジン (0.530ml) を 追加し、1時間攪拌した。さらに反応液を40℃に昇温して35分間攪拌後、50℃に昇温させ 、2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3) により精製した。目的物画 分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (73.2mg, 19.8%) を無 色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.80-2.30 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4 .02 (2H, m), 6.14 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.23 (1H, m).

[0256]

製造例66 1- [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- (3-モルホリン-4-イルプロピル) ウレア

4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジンー2ーイルアミン (750 mg, <math>3.18 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温 で4時間45分攪拌した。氷冷下に、トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニ ル (0.200 配)を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 配)、クロ ロギ酸フェニル (0.100 mL)を追加し、40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残 渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3- (モルホリン-4-イル) プロピルア ミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 m L)と水 (20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ 取、酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物 (359 mg 0.884 mmol, 27.8 %)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.32 (4H, m), 3.15 (2H, dd, J=6.4, 6.4 Hz), 3.56 (4H, t, J=4.4 Hz), 5.36-5.39 (2H, m), 6.47 (1H, d) d, J=2.4, 5.6 Hz), 6.82-6.89 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.11 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 406 $[M+H]^+$.

[0257]

製造例67 1- [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- [3-(1-メチルピペラジン-4-イル) プロピル] ウレア

4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジンー2ーイルアミン(750 mg, <math>3.18 mmol)をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.399 mL, 4.77 mmol)を滴下し、室温 で4時間45分攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 m L)を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェ ニル (0.100 配)を追加し、室温で40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3-(1-メチルピペラジン-4-イル) プロ ピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL)と水 (20 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(FUJI silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1~20:3)により精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJ I silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール= 10:1~20:3)で精製し、無色粉末として表記化合物 (691 mg, 1.65 mmol, 51.9 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.45 (10H, m) , 3.13 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.82-6.91 (3H, m), 7 .08 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.04 (1H, s).

[0258]

製造例68 ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ

) ピリジンー2ーイル] アミド

4-(4-7)(1-3-4)(1-3-

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.44 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.38 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.05 (1H, s). ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺.

[0259]

<u>製造例69 アゼチジンー1ーカルボン酸 [4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ</u>) ピリジン-2-イル] アミド</u>

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.12 (2H, m), 3.93 (4H, t, J=7.8 Hz), 5.37 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.99 (1H, s). ESI-MS (m/z): 318 [M+H]⁺.

[0260]

製造例 70 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル) ウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(750 mg, 3.18 m mol)をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol)を満下し、室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL)を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL)を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, Nージメチルホルムアミド (10 mL)、3-(3ジエチルアミノ)プロピルアミン (2.49 mL, 15.9 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL)と水 (20 mL)、さらに飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固 体として表記化合物 (645 mg, 1.65 mmol, 51.8 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H) , t, J=7.2~Hz), 2.43 (4H, q, J=7.2~Hz), 3.14 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd , J=2.2, 6.0 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=2.2Hz), 8.00 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.19 (1H, brs), 9.07 (1H, s).

[0261]

製造例71 4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

[0262]

2-アミノー4-クロロピリジン (2.50 g, 19.4 mmol)のN-メチルピロリドン (20 mL) 溶液に、3-メチル-4-ニトロフェノール (5.94 g, 38.8 mmol)、ジイソプロピルエ チルアミン (13.5 mL, 77.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下150℃で攪拌した。室温まで冷 却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル(150 ml)-1N 水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)で分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶 媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン/酢 酸エチル=1/2~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール= 20/1) により精製することにより 、褐色固体として表記化合物(1.64 g, 34.4 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.54 (3H, s), 5.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.07 (2H) , brs), 6.23 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4~Hz), 7.89 (1H, d, J=5.6~Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8~Hz).

ESI-MS (m/z): 246 $[M+H]^+$.

[0263]

製造例72 モルホリンー4-カルボン酸 [4-(4-アミノー3-メチルフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(5 53 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 mmol) を 加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN,N-ジメチルホルムアミ ド (8.0 mL)、モルホリン (0.786 mL, 9.02 mmol) を加え、室温で11時間攪拌した。反 応液を酢酸エチル(60 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫 酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 皿)に溶解し、電解鉄 粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、 80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1~ 酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、褐色油状物として表記化合 物 (283 mg, 38.1 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.05 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.29 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.13 (1H, s).

[0264]

製造例73 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン(5 53 mg, 2.26 mmol)のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 nnol) を 加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミ ド (8.0 mL)、ピロリジン (0.753 mL, 9.02 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反 応液を酢酸エチル(60 皿)と水(60 皿)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫 酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 皿)に溶解し、電解鉄 粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、 80℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン/酢酸エチル=1/1~ 酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、オレンジ色粉末として表記 化合物 (277 mg, 39.2 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.30 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0~Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6~Hz), 8.54 (1H, s).

[0265]

製造例74 4-(4-アミノー3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(1.64 g, 6.69 m mol) のメタノール (75 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気 下、室温で14.5時間攪拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エ チル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製し、褐色固体として表記化 合物 (765 mg, 53.1 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.47 (2H, brs), 5. 87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

[0266]

製造例 7 5 N- [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-メチルフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド

4-(4-r) (4-r) (765 mg, 3.55 mg) ピリジンー (4-r) (765 mg, 3.55 mg)mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液に、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (770 mg, 3.91 mmol)、トリエチルアミン (0.544 mL, 3.91 mmol) 、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサ フルオロホスフェート (1.73 g, 3.91 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液 を酢酸エチル (200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(80ml)で分配した。有機層を水、 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール= 20/1~10/1) に付した。粗精製物にエタノール(0.5 ml)、ジエチルエーテル(10ml)を加えて懸濁させた 後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄 色粉末として標題化合物 (805 mg, 57.5 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.81 (1H, d, J=2.0) Hz), 5.94 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0~Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8~Hz), 7. 63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.62 (1H, s), 10.26 (1H, s). ESI-MS (m/z): 395 $[M+H]^+$.

[0267]

製造例76 4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イ ルアミン

2-アミノー4-クロロピリジン (2.0 g, 15.6 mmol)のN-メチルピロリドン (16 mL) 溶液に、5-ヒドロキシー2-ニトロベンゾトリフルオリド (4.85 g, 23.4 mmol)、ジイ ソプロピルエチルアミン (8.15 mL, 46.8 mmol) を加え、窒素雰囲気下150℃で62時間 加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去 した。残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (300 ml)と1N水酸化ナトリウ ム水溶液 (100ml)で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル~酢酸エチル/メタ

ノール= 20/1) で精製した。粗精製物をさらにシリカゲルろ過(Fuji Silysia NH)に付した。ろ液を濃縮して得られた固体をジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 に懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、褐色固体として表記化合物(760 mg, 16.3%)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.05 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz).

[0268]

製造例77 4- (4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン

4-(4-c) -(4-c) -(4-c)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.27 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.19 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

[0269]

4-(4-r) (4-r) (

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.58 (2H, s), 4.71 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.50-7.54 (2H, m). 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s).

[0270]

製造例79 1-ベンジルオキシー3-メトキシー4-ニトロベンゼン

3-7ルオロー4-ニトロフェノール(15.71g)をN, N-ジメチルホルムアミド(150m1)に溶解させ、60 $\mathbb C$ にて炭酸カリウム(16.59g)、ベンジルプロミド(14.27m1)を加えて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣(35.09g)をメタノール(200m1)に溶解させ、炭酸カリウム(27.64g)を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣にジエチルエーテル(200m1)を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(21.10g, 81%)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 7 .30-7.50 (5H, m), 8.00 (1H, d, J=9.2Hz).

[0271]

製造例80 4-アミノ-3-メトキシフェノール

1-ベンジルオキシー3-メトキシー4-ニトロベンゼン(11.0g)をテトラヒドロフラ

ン (100ml) -メタノール (100ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (5.0g) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過 し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、 減圧乾燥することにより、褐色粉末として表記化合物(5.88g、定量的)を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz).

[0272]

製造例81 2-アミノー4-(4-アミノー3-メトキシフェノキシ) ピリジン

4-アミノ-3-メトキシフェノール (5.88g) をジメチルスルホキシド (80ml) に攪拌 下に溶解させ、窒素気流下に60%水素化ナトリウム(1.6g)を徐々に加えた。20分間攪拌 後、2-アミノ-4-クロロピリジン(2.57g)を加えて160℃にて8時間攪拌した。反応 液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1)により精製し た。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。 結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(1.56g, 34%)を淡褐色結晶として得 た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.77 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.34 (2H, br), 5.91 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.52-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=0.4, 8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz).

[0273]

製造例82 2-アミノ-4- |3-メトキシ-4- [3-(2-フェニルアセチル)チ オウレイド] フェノキシ ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.198ml) をアセトニトリル (10ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(292mg)を加え、同温で3.5時間攪拌した。 反応液を室温まで冷却後、2-アミノー4-(4-アミノー3-メトキシフェノキシ)ピ リジン (231.3mg) を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素 ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1) により精製することにより表 記化合物(158mg, 39%)を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.71 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.13 (2H, br), 5.86 (1H, d, J=2.4Hz), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30-7.45 (6H, m), 7.70 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=6.0Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

[0274]

製造例83 ベンジル N-(4-アミノフェニル) カルバメート

窒素雰囲気下、1,4-ジアミノベンゼン(1.081g)をテトラヒドロフラン(50ml)に攪 拌下に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(2.01ml)、クロロギ酸ベンジル(1. 71ml) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。7時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮して 得られた残渣をヘキサンー酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥すること により表記化合物 (1.093g, 45%) を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.56 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6. 60-6.70 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m).

[0275]

製造例 84 ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート

6ーアミノー4ークロロピリミジン (259mg) を2-エトキシエタノール (10ml) に溶解させ、ベンジル Nー (4-アミノフェニル) カルバメート (533mg) 、2 N塩酸 (2ml) を加えて120 $\mathbb C$ にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルーへキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (313.1mg, 47%) を乳白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 5.72 (1H, m), 6.53 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, s).

[0276]

製造例 8 5 ベンジル N-4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノピリミジン-4-イルアミノ] フェニル カルバメート

ベンジル N- [4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート (313mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10m1) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.78m1)、クロロギ酸フェニル (0.35m1)を滴下した後、室温にて30分間攪拌した。この反応液にピロリジン (1.0m1)とN、Nージメチルホルムアミド (2m1)を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製することにより、表記化合物 (210mg、52%)を淡黄色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDC13) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.28-7.47 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz).

[0277]

製造例 86 4-(4-アミノフェニルアミノ) <math>-6-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

ベンジル N- |4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノピリミジン-4-イルアミノ] フェニル カルバメート (210mg) をテトラヒドロフラン (5ml) -メタノール (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して5時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンー酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(103mg, 71%)を白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.68-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, s), 8.24 (1H, s).

[0278]

製造例 8 7 ベンジル N-[4-(2-r ミノピリジン-4- 4 ル r ミノ) フェニル] カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン(257mg)を<math>2-xトキシxタノール(10ml)に溶解させ、ベンジル N- (4-r)ミノフェニル)カルバメート(533mg)、ピリジン ヒドロクロリド (462mg) を加えて120 にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルーへキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(321.5mg, 48%)を淡褐色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.28 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 5.76 (1H, s), 5.95 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.66 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7. 30-7.45 (7H, m), 7.79 (1H, d, J=6.0Hz).

[0279]

製造例88 4-(4-アミノフェニルアミノ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カル ボニルアミノ] ピリジン

ベンジル N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート(321mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にト リエチルアミン (0.803ml)、クロロギ酸フェニル (0.36ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。この反応液にピロリジン (0.8ml) とN, Nージメチルホルムアミド (2ml)を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (950mg) をジメチルスルホキシド (5.0ml) に溶解させ、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて100℃にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で 分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒 留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製することにより、表記化合物 (116mg, 41%) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.31 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=6.0Hz).

[0280]

製造例89 6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン 2-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.736g) をジメチルスルホキシド (10m1) に溶解 させ、水素化ナトリウム (400mg) を加え20分間攪拌した。その後、4-アミノー6-ク ロロピリミジン (648mg) を加えて100℃にて45分間攪拌した。反応液を120℃まで加温し1 時間25分攪拌した。その後、反応液を140℃まで加温し一晩攪拌した。室温まで冷却後、 反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有 機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残 渣にジエチルエーテル (7ml) -ヘキサン (3.5ml) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通 気乾燥することにより表記化合物 (201mg, 16.0%) を淡褐色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.02 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.60 (1H, dd, J= 8.0, 8.8Hz), 8.04 (1H, m), 8.10-8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2, 10Hz).

[0281]

製造例90 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロー4-ニ トロフェノキシ) ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノー6- (2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (100mg) を窒素 雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.112ml) 、クロ ロギ酸フェニル (0.100ml) を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応液にピロリジン (0.31 3ml) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分 配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=2:1) により精製した。溶 媒を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。 有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮 し、減圧乾燥することにより表記化合物(96.6mg, 69.5%)を黄色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (4H, m), 3.51 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=1.2Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, m).

出証特2005-3028511

[0282]

製造例91 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

ピロリジンー1-カルボキシリック アシド [6-(2-7)ルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジンー4-イル] アミド (610 mg) にエタノール (15 ml) -水 (3 ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (610 mg) 、塩化アンモニウム (1.20 g) を加えて30 f 間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した後、不溶物をセライトを通してろ別した。ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(Fuji \ Silysia \ NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=<math>1:1\sim1:5$) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (495 mg, 88.6%) を淡黄色固体として得た。 $^1 \text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.99 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.44-6.53 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.37 (1H, s).

[0283]

製造例92 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノー6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(89mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(3ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.09ml)、クロロギ酸フェニル(0.089ml)を滴下した後、室温で45分間攪拌した。反応液にモルホリン(0.249ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物(80.2mg, 62.0%)を無色固体として得た。

 ^1H-NMR Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 3.55 (4H, m), 3.77 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=0.8Hz), 8.06-8.16 (2H, m), 8.33 (1H, m).

[0284]

<u>製造例93 モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [6-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリミジンー4-イル] アミド</u>

モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [6-(2-7)ルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリミジンー4ーイル]アミド (107mg) にエタノール (5ml) 一水 (1ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (110mg) 、塩化アンモニウム (220mg) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(Fuji\ Silysia\ NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)$ により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (82.4mg,85.2%) を黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.52 (4H, m), 3.74 (6H, m), 6.42-6.48 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.37 (1H, m).

[0285]

製造例 94 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノー6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジン(300mg)を窒素 雰囲気下、テトラヒドロフラン(5ml)に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.335ml)、クロロギ酸フェニル(0.301ml)を滴下した後、室温にて45分間攪拌した。反応液にピペリジン(0.446ml)を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽

出証特2005-3028511

和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:2)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物(275.4mg, 63.5%)を淡黄色油状物として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.54-1.76 (4H, m), 3.50 (6H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.06-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, s).

[0286]

製造例 95 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フル オロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-7)ルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (273mg) にエタノール (15m1) -水 (3m1) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (275mg) 、塩化アンモニウム (550mg) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(Fuji\ Silysia\ NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:5)$ により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 $(235.8mg,\ 94.1\%)$ を淡黄色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum $(CDC1_3)$ δ (ppm): 1.63 $(6H,\ m)$, 3.47 $(4H,\ m)$, 3.74 $(2H,\ brs)$, 6.45 $(1H,\ m)$, 6.50 $(1H,\ dd,\ J=2,\ 12Hz)$, 6.97 $(1H,\ t,\ J=8.4Hz)$, 7.36 $(1H,\ brs)$, 7.56 $(1H,\ m)$, 8.36 $(1H,\ m)$.

[0287]

製造例 9 6 3 - [6-(2-7) + 2-4-1] 3 - [6-(2-7) + 2-4

4-アミノー6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(500mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン(0.418ml)、クロロギ酸フェニル(0.376ml)を滴下した後、室温で1時間10分攪拌した。氷水浴冷却下、トリエチルアミン(0.139ml)、クロロギ酸フェニル(0.125ml)を追加して30分間攪拌した。トリエチルアミン(0.139ml)、クロロギ酸フェニル(0.125ml)を更に追加して30分間攪拌した。反応液に2Mジメチルアミン(メタノール溶液)(5.0ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(378.9mg, 59.0%)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.08 (6H, s), 7.41 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, brs).

[0288]

製造例 9.7 3 - [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル <math>]-1, 1-ジメチルウレア

3- [6-(2-フルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリミジンー4ーイル]-1,1-ジメチルウレア(227mg)にエタノール(15ml)-水(3ml)を加えて溶解させた後、電解鉄粉(230mg)、塩化アンモニウム(460mg)を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル(4ml)-ヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(172mg,83.4%)を

淡黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (6H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=1.2Hz), 8.37 (1H, d, J=1.2Hz).

[0289]

実施例 98 N - |4-[6-[3, 3-ジメチルウレイド] ピリミジン<math>-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル マロニック アシド ベンジルエステル

窒素雰囲気下、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ビリミジン-4-イル] -1, 1-ジメチルウレア (92.0mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (184.0mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、 (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)]ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg)を50℃にて加えて、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (119.4mg,80.8%)を無色油状物として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12-7 .25 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, s), 9.32 (1H, brs).

[0290]

 $N-\{4-[6-[3,3-ijx+ni) レイド] ピリミジンー4ーイルオキシ] ー3ーフルオロフェニル マロニック アシド ベンジルエステル (119mg) をテトラヒドロフラン (3ml) ーメタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に<math>10\%$ パラジウム炭素 (54mg) を加え、系内を水素置換して1時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (76.8mg, 79.8%) を白色固体として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.17 (1H, brs), 3.18-3.54 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.2Hz), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=1.2Hz), 9.56 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

[0291]

製造例 100 N-(3-7)ルオロー $4-\{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル 窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド <math>[6-(4-r)]$ アミト [6-(4-r)] [6-(5-(4-r)] [6-(5-(4-r)]) [6-(6-(4-r)]) [6-(6-(6-(6-r))] [6-(6-(6-r))] [6-(

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (4H, m), 7.68 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.34 (1H,

m), 9.33 (1H, brs).

[0292]

製造例101 N-(3-7)ルオロ-4-16-[(ピロリジン<math>-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ フェニル マロニック アシド

N- (3-7)ルオロー4- $\{6-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ\} フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル (430mg) をテトラヒドロフラン (13ml) -メタノール (13ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に<math>10\%$ パラジウム炭素 (191mg) を加え、系内を水素置換して30分間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルーへキサン (1:1) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (361.5mg, 定量的)を淡黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.10-3.50 (7H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

[0293]

製造例 102 [1, 4'] ビピペリジニル-1' -カルボキシリック アシド [6-(4-ニトロ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノー6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (40mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2m1) に溶解させ、トリエチルアミン (0.045m1) 、クロロギ酸フェニル (0.040m1) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2m1) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン (108mg) を加えて10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(Fuji\ Silysia\ NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2)$ により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 $(43.9mg,\ 61.7\%)$ を黄色固体として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.36-1.82 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

[0294]

製造例103 4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシ ド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド 4-アミノー6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(50mg)を窒素雰 囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.056ml) 、クロロ ギ酸フェニル (0.050ml) を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、 残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン (123mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩 水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル =1:5) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより4-(ピロリジン -1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロー4-ニ トロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗精製物として得た。この粗精製物(86mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下 に10%パラジウム炭素 (43mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置 換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル =1:5~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (53.5mg、66.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.14

(1H, m), 2.47 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.97 (2H, m), 5.30-5.42 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

[0295]

製造例104 3- [4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチル-1- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] ウレア 4- (2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒 素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.336ml) 、ク ロロギ酸フェニル (0.302ml) を室温で滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮 し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、N-メチルーN-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] アミン(0.300ml) を加え、室温で一晩 攪拌した。N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミ ン(0.200ml)を追加した後、室温で1日攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモ ニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1) に より精製した。溶媒を減圧濃縮することにより3-[4-(2-フルオロー4-ニトロフ ェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1- [3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレアを粗精製物として得た。この粗精製物(357mg)をテトラヒドロフラ ン (8ml) -メタノール (8ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (17 Omg) を加え、系内を水素置換して2時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し 、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト グラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) によ り精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーへキサン(2:1)を 加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(91.0mg、27.3%) を淡黄色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.50 (2H, brs), 2.66 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 6.39-6.53 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.2, 5.6Hz), 9.30 (1H, brs).

[0296]

製造例105 [6-(2-7)ルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] カルバミック アシド フェニルエステル

窒素雰囲気下、6-(2-7)ルオロー4-1トロフェノキシ)ピリミジンー4-1ルアミン (400mg)をテトラヒドロフラン (16ml)に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.669ml)、クロロギ酸フェニル (0.602ml)を加えた後、反応液を室温まで昇温させて10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、 の和食塩水 (20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(4ml)・ヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物(396mg, 66.8%)を淡黄色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm):7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=1.2Hz), 8.06-8.18 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=0.8Hz), 8.93 (1 H, brs).

ESI-MS (m/z) $(neg.): 369 [M-H]^-.$

[0297]

製造例106 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] <math>-1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.56-1.74 (2H, m), 1.80 (2H, ddd, J=3.6, 12, 12.4 Hz), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.00 (5H, m), 3.74 (2H, brs), 4.18 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.61 (1H, m), 8.34 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 375 $[M+H]^+$.

[0298]

製造例107 4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-7ルオロー4-ニトロフェノール (20 g)のエタノール (200 mL)ーテトラヒドロフラン (125 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (6.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 4.5時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色固体として表記化合物 (16.1 g, 100 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.38 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.4, 10.4 Hz), 8.78 (1H, s).

[0299]

製造例 108 $4-(4-r \le J-3-J \nu + D)$ ピリジン- $2-J \nu + D$ 窒素気流下、水素化ナトリウム $(1.1\ g)$ をジメチルスルホキシド $(60\ mL)$ に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の $4-J \nu + D$ で $2-J \nu + D$

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.87 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J=8.8, 10.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=4.4, 11.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz). ESI-MS (m/z): 220 [M+H]⁺.

[0300]

製造例109 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノ キシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(4-r = 1-3-r = 1

。反応液を減圧下濃縮した。残渣にN, Nージメチルホルムアミド (20 mL)、モルホリン (0.994 mL) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL)と水(100 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。得られた固体に酢酸エチル:ジエチルエーテル (1:10) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表記化合物 (48 mg, 6.3 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.74 (1H, ddd, J=2.4, 9.4, 9.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.4, 9.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s).

[0301]

製造例110 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノ キシ) ピリジン-2-イル] アミド

4-(4-r)(1-3-r)(1-3-r) ピリジン-2-rルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(0.223 mL)を加え、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.200 mL)を加え、窒素雰囲気下2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣に室温でN,Nージメチルホルムアミド(10 mL)、ピロリジン(0.667 mL)を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色油状物として表記化合物(94 mg, 13 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.15 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 12.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61 (1H, s).

[0302]

製造例111 メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

塩化チオニル(500 mL)を室温で攪拌し、ピコリン酸(200 g)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を85℃で20分間攪拌した。さらに100℃で157時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール(500 mL)をゆっくりと加えた。氷冷浴中1時間攪拌した後、室温で17.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=2:1(1.0 L)と1N水酸化ナトリウム水溶液(500 mL)に分配した。水層を酢酸エチル(500 mL)で2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にヘキサン(200 mL)、ジエチルエーテル(40 mL)を加えて、室温で13時間攪拌した。析出した固体をろ取、ろ物をヘキサン(100 mL)ージエチルエーテル(20 mL)混合溶媒で2回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表題化合物(182 mg, 65.2 %)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 8 .09 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz).

[0303]

<u>製造例112 メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-カルボキシレート</u>

メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート(200 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(202 mg)、クロロベンゼン(0.6 mL)の混合物を、窒素雰囲気下120 で 2 時間 20 分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、固化した反応混合物を少量のN, N -ジメチルホルムアミドに溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出

液;ヘキサン:酢酸エチル= 1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール= 20:1~ 10:1)に付した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物(94 mg, 27.5 %)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.89 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=1.6, 5.6 Hz), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.29 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0304]

製造例113 メチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-7)ルオロー4-1トロフェノキシ)ピリジンー2-1カルボキシレート (200 mg) のメタノール (40 mL) 溶液に10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (181 mg) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0305]

メチル 4-(4-r)-3-7ルオロフェノキシ)ピリジン-2-3ルボキシレート (179 mg) のN, Nージメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液にNー(4-7ルオロフェニル)マロニック アシド (202 mg, 1.02 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-4ルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (453 mg, 1.02 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml)と飽和食塩水 (50 ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール= 20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物 (96.3 mg, 31.9 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=5.0, 8.8 Hz), 8.09 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s).

[0306]

メチル $4-\{3-7$ ルオロー4-[2-(4-7)ルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]フェノキシ\ ピリジンー2ーカルボキシレート(96.3 mg)のエタノール(2.0 mL)溶液に、水(0.50 mL)、水酸化リチウム一水和物(15.7 mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に1 N塩酸(30 mL)を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL)ーテトラヒドロフラン(100 mL)を加えた後、分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後した。溶媒留去して得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡黄色固体として表記化合物の粗体(99.5 mg)を得た。 1 H-NMR Spectrum(DMSO-ds) δ (ppm): 3.60(2H, s), 7.08-7.11(1H, m), 7.17(2H, m), 7.25(1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.37(2H, dd, J=2.4, 11.4 Hz), 7.50(1H, d, J=2.4 Hz), 7.63(2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.09(1H, m), 8.60(1H, d, J=5.6 Hz), 10.15(1H, s), 10.27(1H, s).

[0307]

ル)カルバメート

製造例116-2 N-[4-(2-r ミノピリジン<math>-4-1ルオキシ)-2-7ルオロフェニル] -N'-(4-7)ルオロフェニル) マロナミド

4-|3-7ルオロ-4-[2-(4-7)ルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]フェノキシ| ピリジン-2-カルボン酸(93.2 mg, 0.218 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液にトリエチルアミン(0.0759 mL, 0.545 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール(0.0344 mL, 0.240 mmol)を加えた。室温でジフェニルホスホリルアジド(0.0517 mL, 0.240 mmol)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で30分間、110℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル(100 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(4-3-フルオロー4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]フェノキシ| ピリジン-2-イル)カルバメート(製造例116-1)(24.0 mg, 20.3 %)とN-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N' - (4-フルオロフェニル)マロナミド(製造例116-2)(31.2 mg, 35.9 %)をそれぞれ得た。

(製造例 1 1 6 - 1) ¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.02 (9H, s), 0.99-1.03 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.86-6.90 (2 H, m), 6.98 (2H, dd, J=4.4, 4.8 Hz), 7.51 (2H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.43 (1H, brs).

(製造例 1 1 6 - 2) 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.61 (2H, s), 4,65 (2H, brs), 5.95 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.2, 6.0 Hz), 6.29–6.88 (2H, m), 6.97–7.02 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=9.0, 9.0 Hz), 9.34 (1H, s)、9.49 (1H, s).

[0308]

製造例 1_1 6-2の別途合成法を以下に記載する。

 $4-(4-r \le J-3-\tau n)$ ピリジンー 2-J に 100 mg の N 、 N- ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に $N-(4-\tau n)$ オロフェニル) マロニック アシド (189 mg)、ベンゾトリアゾールー 1-J ルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (424 mg) を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸 エチル (100 ml) と飽和食塩水 (80 ml) に分配した。水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール= 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色結晶として表題化合物 (182 mg, 66.1 %) を得た。

[0309]

製造例117 メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-7)ルオロー4-2トロフェノキシ)ピリジンー2-3ルボキシレート (851 mg)のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に水酸化パラジウム $(309 \text{ mg}, \mathcal{N}$ ラジウムとして 20%含有)を加え、水素雰囲気下室温で 2.5時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を液量約 20 mlまで減圧下に濃縮した。ここに水 (15 mL)、アセトン (30 mL)、炭酸ナトリウム (771 mg) を加え、氷冷浴中で攪拌した。ここに塩化ベンジルオキシカルボニル (0.449 ml) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (200 mL)と飽和食塩水 (100 mL) を加えて分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (浴出液;ヘプタン:酢酸エチル= 1:2~酢酸エチル

)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物(738 mg, 64 %) を得た

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6 .99 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 6.40 (1H, d, J=2.4Hz), 8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.4 Hz).

ESI-MS (m/z): 397 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$.

[0310]

製造例118 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル) ピ リジンー2ーカルボン酸

メチル 4- (4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル) ピリジン -2 - カルボキシレート(1.02 g)をエタノール(25 mL)ーメタノール(50 mL)ーN,N ージメチルホルムアミド (7.5 血)混合溶媒に溶解させ、水(7.5 血)を加えた。室温で 攪拌下、ここに水酸化リチウム一水和物(185 mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。 反応液に1N塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 mL) ーテトラヒドロフラン (100 mL) 混合溶媒を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (50 m L×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をジエチル エーテル (20 mL)-ヘキサン (20 mL) 混合溶媒に懸濁させた。固体をろ取し、ろ物を通 気乾燥することにより、淡褐色固体として表記化合物(846 mg, 86.1 %)を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.18 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.24 -7.46 (8H, m), 7.75 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.59 (1H, s).

[0 3 1 1]

製造例119-1 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フ ルオロフェニル] カルバメート

製造例119-2 2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカル ボニルアミノー3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバメート 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル) ピリジン-2-カ ルボン酸(2.85 g) のN-メチルピロリドン (30 ml)溶液にトリエチルアミン (2.59 ml), 2- (トリメチルシリル) エタノール (1.28 ml)を加え、さらにジフェニルホスホリル アジド (2.59 ml)を加えた。窒素雰囲気下、室温で1時間、90℃で2時間攪拌した。反 応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル(100 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 m 1)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去 して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチ ル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精 製した。二つの目的物画分をそれぞれ濃縮した。黄色固体として2-(トリメチルシリル) エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノー3-フルオロフェノキシ) ピ リジン-2-イル] カルバメート (<u>製造例119-2</u>;747 mg, 20.2 %) 、褐色固体とし てベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (<u>製造例119-1</u>;618 mg, 23.5 %) を得た。

製造例119-2;

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 0.06 (9H, m), 1.03 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.66-6.93 (3H, m), 7.34 -7.42 (5H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m).

ESI-MS: 520 [M+Na]⁺.

製造例119-1;

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0 H z), 6.26 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34-7.42 (5H , m), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10 (1H, m).

 $ESI-MS : 354 [M+H]^{+}$.

[0312]

製造例120 ベンジル 4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イ

出証特2005-3028511

(165 mg, 47.5 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) & (ppm): 3.02 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.87-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 425 $[M+H]^+$, 447 $[M+Na]^+$.

[0313]

<u>製造例121 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア</u></u>

2- (トリメチルシリル) エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノー3-フルオロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] カルバメート (222 mg) のテトラヒドロフラ ン (7.0 mL) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素 (71.2 mg) を入れ、水素雰囲気下、室温で25 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ物をメタノール(5.0 mL)で洗浄した。別容器に、4-フルオロフェニル酢酸(103 mg)、塩化チオニル(0.448 mL)を加え、90℃で30分間 攪拌し、これを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解させ、チオシア ン酸カリウム (130 mg, 1.34 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。この反応液を、 室温で、先のろ液に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 ml)と飽 和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(30 mL × 3)で洗浄し、無水 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン(5.0 配)に 溶解させた後、1 Mテトラブチルアンモニウム フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.8 91 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、1Mテトラブチルアンモニウ ム フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.1 mL)を追加し、室温で30分間攪拌した。さ らに1Mテトラブチルアンモニウム フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.5 mL)を追加 し、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分 配した。有機層を飽和食塩水 (30 瓜 × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20: $1\sim 1$ 0 : 1) で精製し、淡黄色油状物として目的物(75.4 mg, 43.5 %)を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, m), 6.02 (1H, dd, J=0.4) , 2.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 5.8 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7 .27-7.31 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J=0.4, 5.8 Hz), 8.26 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 12 .30 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 415 $[M+H]^+$.

[0314]

製造例121の別途合成法を以下に記載する。

4-7ルオロフェニル酢酸(482 mg)を塩化チオニル(1.09 mL)に溶解し、60℃で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニル(1.09 mL)を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣をアセトニトリル(34.2 mL)に溶解し、チオシアン酸カリウム(607 mg)を加え、50℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-7) 100 mg)を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を水(50 mg)と酢酸エチル(100 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(Fuji Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル ~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物と して表題化合物の粗体 (945 mg, 粗収率42.9 %)を得た。この粗体 (220 mg) にエタノー ル (0.5 ml) - ジエチルエーテル (2.5 ml) を加え、結晶を析出させた。これをろ取し、ジ エチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡褐色結晶として表記化合物(42 m g) を得た。

[0315]

製造例 1 2 2 1 - [4 - (2 - r ミノピリジン<math>-4 - 4ルオキシ) - 2 - 7ルオロフェ ニル] -3-フェニルアセチルチオウレア

2- (トリメチルシリル) エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] カルバメート(200 mg) のテトラヒドロフラ ン (20 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (85.6 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で25 時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を20 凪になるまで 濃縮した。別容器に、2-フェニルアセチル クロリド(0.0862 mL)のアセトニトリル (1 0 mL)溶液、チオシアン酸カリウム (117 mg) を加え、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪 拌した後、室温まで冷却した。ここに、先の濃縮したろ液を加え、室温で2時間攪拌した 。反応液に酢酸エチル (50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食 塩水 (30 L × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1 :2~酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物(250 mg)を得た。この淡黄色油状物をテトラ ヒドロフラン(0.80 mL)に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウム フロリドーテトラヒ ドロフラン溶液(0.804 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。1Mテトラブチルアンモニ ウム フロリドーテトラヒドロフラン溶液(0.804 mL)を追加して、室温でさらに30分間 攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層 を飽和食塩水 (30 LL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1 :1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、無色粉末と して表記化合物 (58.9 mg, 37 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.83 (2H, brs), 6.00 (1H, d, J=2.4) Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.87 (1H, brs), 12.34 (1H, s). ESI-MS (m/z): 397 $[M+H]^+$.

[0316]

<u>製造例122</u>の別途合成法を以下に記載する。

2-フェニルアセチル クロリド (0.378 mL, 3.00 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶 液にチオシアン酸カリウム (583 mg, 6.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、50℃で1. 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノー3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (438 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。 反応液を水(50 mL)と酢酸エチル(100 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢 酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的 物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (271 mg, 34.2 %)を得た。

[0317]

製造例123 ベンジル (2-フルオロ-4- |2-[3-メチル-3-(1-メチル ピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) カルバメート ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カ ルバメート(200 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.197 m L) を加え、クロロギ酸フェニル (0.107 mL) を滴下し、室温で10分間攪拌した。反応

液を減圧下濃縮後、残渣にN, Nージメチルホルムアミド (2.0 mL)、1-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン(0.329 mL) を加え、室温で1.8 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 $(30 \text{ mL} \times 3)$ で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $(\text{FUJI Silysia NH}, \land \ref{number})$ で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (117 mg, 40.7 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.63-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88-2.92 (5H, m), 4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 7.22 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 508 $[M+H]^+$, 530 $[M+Na]^+$.

[0318]

ベンジル (2-7)ルオロー4 $-\{2-[3-x]$ チルー3 -(1-x]チルピペリジンー4 -(1) ウレイド] ピリジンー4 -(1) オーイルオキシ $\{2-[3-x]$ フェニル) カルバメート (110 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (46.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒を5別し、テトラヒドロフランで洗浄した。5液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、40 mLになるまで濃縮し、淡黄色の溶液として目的物のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を得た。反応は定量的に進行したものとして、次反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 374 [M+H]+, 396 [M+Na]+.

[0319]

製造例125 2-アミノー4- (4-ニトロフェノキシ) ピリジン

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.54 (2H, brs), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.27 (2H, m).

[0320]

2-アミノー4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(490mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.886ml)、クロロギ酸フェニル(0.798ml)を滴下した後、20分攪拌した。反応液にピロリジン(1.42ml)を加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(639mg,91.8%)を褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.98 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.08 (1H, brs), 7.19 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.28 (2H, m).

[0321]

製造例 $1 \ 2 \ 7$ ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

ピロリジンー1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンー2-イル] アミド (636mg) をテトラヒドロフラン (18ml) -メタノール (18ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (412mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル (10ml) -ヘキサン (10ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、吸引乾燥することにより表記化合物 (524.9mg, 90.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.99 (1H, m).

[0322]

製造例128 3- [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1, 1-ジメチルウレア

2-アミノー4-(ニトロフェノキシ)ピリジン(761mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(14ml)に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン(1.16ml)、クロロギ酸フェニル(1.05ml)を滴下した後30分攪拌した。反応液に2Nジメチルアミン(メタノール溶液)(6.95ml)を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:5)により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(609mg, 72.5%)を褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.03 (6H, s), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (2H, m).

[0323]

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.01 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.99 (1H, d, J=6.0Hz).

[0324]

2-アミノー4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(600mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(12ml)に溶解させ、トリエチルアミン(1.09ml)、クロロギ酸フェニル(0.979ml)を滴下した後、20分攪拌した。反応液にモルホリン(1.81ml)を加え、25分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(854mg,93.8%)を褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 6.73 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.14-7.24 (4H, m),

7.32-7.46 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=5.6Hz), 9.07 (1H, brs).

[0325]

製造例131 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキ シ)ピリジンー2ーイル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエス テル (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7ml) に溶解させ、モルホリン (0. 187ml)を加えた後、反応液を室温に戻し一晩攪拌した。反応液にモルホリン(0.187ml) を追加し、2時間15分間攪拌した。反応液を50℃まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を酢 酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶 液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより表記化合物 (152mg, 61.9%) を褐色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.49 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.30 (1H, m).

[0326]

製造例132 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキ シ)ピリジンー2ーイル] アミド

モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンー2 -イル] アミド (227mg) にエタノール (10ml) -水 (2ml) を加えて溶解させた後、電解 鉄粉(150mg)、塩化アンモニウム(300mg)を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温 まで冷却し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセラ イトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)に より精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (6ml) -へ キサン (12ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (81.3mg, 59.3%) を淡黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 6.44 -6.56 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.99 (1H, m).

[0327]

製造例133 4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシ ド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエス テル (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、4- (ピロリジ ン-1-イル) ピペリジン (148mg) を加えた後、50分間攪拌した。反応液を酢酸エチル と飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢 酸エチル=1:2~1:8) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することによ り4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4 ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイル]アミドを粗生成物として得た。

4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド ニトロフェノキシ)ピリジンー2-イル] アミド(117mg)をテトラヒドロフラン(3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (61mg) を加 え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノー ルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (59.5mg、54.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 9.06 (1H, brs).

[0328]

<u>製造例134 4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド</u>

4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド <math>[4-(4-1)] トロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (121mg) をテトラヒドロフラン (3m1) -メタノール (3m1) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (61mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2m1) -ヘキサン (2m1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (84.8mg、75.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.38-1.78 (8H, m), 1.86 (2H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.6 6-6.76 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=5.6Hz).

[0329]

<u>製造例135 3- [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチルー1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア</u>

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.25-1.32 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.

29 (3H, s), 2.84-2.96 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 4.20 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=6.0Hz).

ESI-MS (m/z) : 356 $[M+H]^+$.

[0330]

<u>製造例136 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2-[(4-ヒドロキシ</u>ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(169mg)にメタノール(5ml)ーテトラヒドロフラン(5ml)を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(200mg)を加え、系内を水素置換して2時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、表記化合物(168mg,定量的)を淡黄色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) & (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 3.80-4.00 (3H, m), 6.40-6.55 (3H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz).

[0331]

製造例137 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 3.42 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J=2.4, 10.4 Hz), 9.44 (1H, s).

[0332]

製造例138 モルホリンー4ーカルボン酸 [4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリンー4ーカルボン酸 [4-(2-7)ルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド (941mg) のエタノール (50 ml) 懸濁液に、水 (10 ml)、電解鉄粉 (581 mg)、塩化アンモニウム (1.11 g)、N, Nージメチルホルムアミド (0.75 ml) を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別した。ろ物を水、N, Nージメチルホルムアミドで順次洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (759 mg, 87.8 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.44 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.20 (1H, s).

[0333]

<u>製造例139 3- [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア</u>

6-(2-7)ルオロー4ーニトロフェノキシ)ピリミジンー4ーイルアミン(50mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2ml)に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.0697ml)、クロロギ酸フェニル(0.0627ml)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にN,Nージメチルホルムアミド(2ml)、N,NージエチルーN'ーメチルプロパンー1,3ージアミン(115mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル:エタノール=19:1)で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(55.7mg、66.2%)を黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.08 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (4H, q, J=7.2Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

[0334]

製造例 140 3 - [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] <math>-1-(3-ジエチルアミノプロピル) -1-メチルウレア

3- [6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジンー4ーイル] -1-(3-ジエチルアミノプロピル) -1-メチルウレア(54.0mg) をテトラヒドロフラン(2ml) -メタノール(2ml) に溶解させた。反応液に10%パラジウム炭素(27.2mg) を加え、反応系内を水素置換した後、一晩攪拌した。反応系内を窒素置換後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物(34.3mg, 68.6%) を淡黄色固体として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) & (ppm):1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (4H, q, J=7.2Hz), 2.91 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.70 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z) :391 $[M+H]^+$

[0335]

製造例141 ベンジル (2-7)ルオロー $4-\{2-[(4-2)]$ (2-7) (2

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート(230 mg) のテトラヒドロフラン (6.50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.181 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.123 mL) を滴下し、10 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml)、<math>4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (301 mg) を加え、室温で11 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 $(30 \text{ mL} \times 3)$ で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=<math>1:2~酢酸エチル・アラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=<math>1:2~酢酸エチル・メタノール=10:1)で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (165 mg, 47.5%) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC13) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, d d, J=2.0, 5.6 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 534 $[M+H]^+$.

[0336]

<u>製造例142 4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4- (4 - アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド</u>

ベンジル (2-フルオロー4- $\{2-[(4-lluly)]$ ンー1ーイルピペリジンー1ーカルボニル) アミノ] ピリジンー4ーイルオキシ $\}$ フェニル) カルバメート(91 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3.5 時間攪拌した。ここにエタノール(5.0 ml) を加え、水素雰囲気下室温で さらに 1.5 時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、表記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。これを乾固直前まで濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 400 $[M+H]^+$.

[0337]

実施例 1 ピロリジンー1ーカルボキシリック アシド $\{6-[2-7)$ ルオロー4ー(3-7)エニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジンー4ーイル $\}$ アミド 窒素雰囲気下、2-7エニルアセチル クロリド $\{0.079\ ml\}$ をアセトニトリル $\{3\ ml\}$ に溶解させ、 $\{6\ mg\}$ を加え、同温で $\{2\ ml\}$ に溶解を室温まで冷却後、 $\{4-(4-7)\}$ ピリミジン $\{76.0\ mg\}$ ーアセトニトリル $\{3\ ml\}$ 溶液を加え、 $\{4-(4-7)\}$ ピリミジン $\{76.0\ mg\}$ ーアセトニトリル $\{3\ ml\}$ を加え水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー $\{8-1,3,4,5\}$ を自他物に、得られた残渣にジエチルエーテル $\{3\ ml\}$ ーヘキサン $\{3\ ml\}$ を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 $\{53.8\ mg, 45.3\%\}$ を白色物末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.42-7 .50 (8H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.83 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.43 (1H, s).

[0338]

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.75 (6H, m), 7.42-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.44 (1H, s).

[0339]

<u>実施例3 ピロリジンー1ーカルポキシリック アシド [6-(2-7) + 1-4-13] -[2-(4-7) + 1-2] アセチル] チオウレイド フェノキシ) ピリミジンー4-イル] アミド</u>

窒素雰囲気下、2-(4-7)ルオロフェニル)アセチル クロリド (135 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解させ、60 \mathbb{C} にてチオシアン酸カリウム (152 mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-7) \mathbb{C} \mathbb{C}

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.83 (2H, m), 7.18 (2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.46-7.50 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=12.4Hz), 8.40 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.79 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

[0340]

実施例 4 モルホリンー 4 ーカルボキシリック アシド [6-(2-7) + 1-4-1] -[2-(4-7) + 1-2] アセチル チオウレイド フェノキシ ピリミジンー 4-7 アミド

窒素雰囲気下、2-(4-7)ル (3ml) に溶解させ、60 ∞ にてチオシアン酸カリウム(116 mg)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-7)ミークークルオロフェノキシ)ー6-[(4) (4)

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (4H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.8Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

[0341]

実施例 5 ピペリジンー1ーカルボキシリック アシド $\{6-[2-7)$ ルオロー4ー(3-7ェールアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジンー4ーイル $\}$ アミド 窒素雰囲気下、2-7ェニルアセチル クロリド (0.068m1) をアセトニトリル (5m1) に溶解させ、60 $\mathbb C$ にてチオシアン酸カリウム (100mg) を加え、同温で1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジンー1ーカルボキシリック アシド [6-(4-7)] アミド (114mg) ーアセトニトリル (3m1) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI) Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5m1) ーヘキサン (5m1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (88.8mg, 50.8%) を淡黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.54-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7 .18-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

[0342]

実施例6 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロー4- 13 - [2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド| フェノキシ) ピリミジン-4ーイル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (92mg) をアセトニトリ ル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(104mg)を加え、同温にて1.5時 間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジンー1ーカルボキシリック アシド [6 - (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (118mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩 水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エ チル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(5 ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題 化合物 (98.4mg, 52.5%) を淡黄色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.52-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7 .05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.4Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.35-7.45.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

[0343]

実施例 7 3 - $[6-(2-フルオロ<math>-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)]}$ アセ チル] チオウレイド フェノキシ) ピリミジンー4ーイル] ー1, 1ージメチルウレア 窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (148mg) をアセトニトリ ル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (167mg) を加え、同温で5時間攪 拌した。反応液を室温まで冷却後、1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-6-イル]-3-ジメチルウレア(100mg)-アセトニトリル(3ml)溶液を 加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した 。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2) により精製した。目的物画分を濃縮し 、ジエチルエーテル(1.5ml)-ヘキサン(1.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、 通気乾燥することにより表題化合物 (125.7mg, 75.3%) を淡黄色固体として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.95 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.30 -7.50 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.60 (1H, s), 11.79 (1H, brs), 12.41 (1H. brs).

[0344]

実施例8 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド 6-[2-フルオロー4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジ ンー4ーイル アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.053ml) をアセトニトリル (4ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(77.7mg)を加え、同温で2時間攪拌した。反 応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、得られた残渣に4ー(ピロリジンー1ーイル)ピペリ ジンー1ーカルボキシリック アシド [6-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)ピリ ミジン-4-イル]アミド (49.0mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を窒素雰囲気下で加 え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=1 9:1) により精製した。得られた粗精製物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=19:1) により精製し、目的物画分 を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) - ヘキサン (1.0ml) を加えて懸 濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 11.5%) を白色固 体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.48-1.70 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2 .25 (1H, m), 2.59 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.18-7 .50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

[0345]

実施例 9 ピロリジンー1 - カルボキシリック アシド [4-(4-3-2-4-2)]フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド|フェノキシ)ピリジンー2ーイル]アミド 窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (72.5mg) をアセトニト リル (2ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (81.6mg) を加え、同温で2時 間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリ ジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を 加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した 。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ ラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3)により精製した。目的物画 分を濃縮し、ジエチルエーテル (0.5ml) - ヘキサン (1.5ml) を加えて懸濁させた。固体 をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(15.8mg, 19.1%)を淡黄色固体として得

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.96 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, brs), 7.11 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.57 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

[0346]

実施例10 $4-{2-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フ$ ェノキシ -2- [(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.73ml) をアセトニトリル (5ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (107mg) を加え、同温で2時間攪拌した。 反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノー2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリ ジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (122mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を 加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配 した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:4~酢酸エチル)により精製した。目的物画 分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁 液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(66 .7mg, 36%) を淡黄色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.75-1.85 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H) , s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.68 (1H) , s), 11.81 (1H, s), 12,44 (1H, s).

[0347]

実施例11 4- 12-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フエノキシ -2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.93ml) をアセトニトリル (5ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(137mg)を加え、同温で3時間攪拌した。反 応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ) -2- [(モルホリ ンー4ーイル) カルボニルアミノ] ピリジン (164mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を加

出証特2005-3028511

え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:4~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃 縮し、残渣にヘキサン/酢酸エチル(1/5)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気 乾燥することにより表題化合物(115mg, 47%)を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.83 (2H) , s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=2.8Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12 .43 (1H, s).

[0348]

実施例12 4-12-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ -6- [(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリミジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.86ml) をアセトニトリル (5ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(127mg)を加え、同温で3時間攪拌した。 反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-6- [(ピロリ ジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (145mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液 を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分 配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により精製した。目的物画分を濃縮し 、残渣にジエチルエーテル/ヘキサン(1 / 2)を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、 通気乾燥することにより表題化合物(122mg, 55%)を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H) , s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d, J=0.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.0 0 (1H, d, J=2.4Hz), 8.39 (1H, d, J=0.8Hz), 9.41 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.39 (1 H, s).

[0349]

実施例13 4-(2-フルオロ-4- 3-[2-(4-フルオロ) フェニルアセチル] チオウレイド フェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピ リジン

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセティック アシド (694mg) に塩化チ オニル (2.0ml) を加えて50℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた 残渣を窒素雰囲気下、アセトニトリル(100ml)に溶解させた後、50℃にてチオシアン酸 カリウム (875mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、 4 - (4 ーアミノー2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミ ノ] ピリジン (949mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残 渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~1:3)により精製し た。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて結晶を析出させた。 結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (834.5mg, 54%) を白色結晶として得 た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H) , s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.60 (5H, m), 7.9 8 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.73 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.47 (1H, s).

[0350]

実施例14 4- {2-フルオロー4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ -2- [(ピロリジン-1-イル)カルポニルアミノ] ピリジン 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (100mg) をアセトニトリル (2ml) に溶

出証特2005-3028511

解させ、50 $\mathbb C$ にてチオシアン酸カリウム(126mg)を加え、同温で1.5時間攪拌した。4-(4-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)1-(2-r)2-(2-r)2-(2-r)2-(2-r)2-(2-r)2-(2-r)3-(2-r)3-(2-r)3-(2-r)3-(2-r)4-(2-r)4-(2-r)4-(2-r)4-(2-r)4-(2-r)4-(2-r)5-(2-r)6-(2-r)7-(2-r)8-(2-r)9-(2-r)

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.50 (1H, s).

[0351]

<u>実施例 15 4 - |2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ <math>|-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリ</u>ジン</u>

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.180ml) をアセトニトリル (20ml) に溶解させ、50 $^{\circ}$ にてチオシアン酸カリウム (197mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて30分間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた 2-フェニルアセチルイソチオシアネートをトルエン (5ml) - エタノール (5ml) 溶液とした。この溶液に <math>4-(4-r)-2-2-7 フルオロフェノキシ) -2-[(4-r)-2-2-1] ビリジン (168mg) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106mg, 42%) を白色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 3.00-3.2 0 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=4.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.1 3 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

[0352]

<u>実施例16 $2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-{2-フルオロ-4-[3-(2-シクロヘキシルアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ</u>ピリジン</u>$

窒素雰囲気下、2-シクロヘキシルアセチル クロリド (80mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50 $\mathbb C$ にてチオシアン酸カリウム (97mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、 $4-(4-r \in J-2-J)$ を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン (20ml) で希釈した後、結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (45.6mg, 48%) を白色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.80-1.80 (11H, m), 2.36 (2H, d, J=6.8Hz), 2.8 9 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.68 (1H, s).

[0353]

実施例17 2- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] -4- |2-フルオロ-4-[3-(2-ノルボルナンアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ ピリジン

窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセティック アシド (66mg) を塩化チオニル (0.5ml) に溶解させ、50℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して2-ノルボルナンア セチル クロリド粗生成物を得た。窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセチル クロリド 粗生成物をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (84mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)-2- [(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ] ピリジン(50mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶 出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジ エチルエーテル (5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン (10ml) で希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(39.7mg, 48%)を白 色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.60-2.30 (13H, m), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd , J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.65 (1H, s). ESI-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$.

[0354]

実施例18 モルホリンー4ーカルボン酸 |4- [3-フルオロー4-(3-フェニル アセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル アミド

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(2-フェニルアセチル) チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にト リエチルアミン (0.142 吐)を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.160 吐) を 加え、窒素雰囲気下30分間攪拌した。この溶液のうち4.0mlを減圧下に濃縮した。ここ にN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 L)、モルホリン (0.989 L, 1.14 mmol) を加え 、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL)-水(40 mL)で分配した。有機層 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチ ル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固 体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗 浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物(42 mg)を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, m)), 8.02 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s), 11.88 (1H) . s). 12.24 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 510 $[M+1]^+$.

[0355]

実施例 19 ピペリジン-1 - カルボン酸 (4- + 3 - 7)ルオロ-4 - [3 - (2 - 7)]エニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ ピリジンー2ーイル)アミド

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(.2-フェニルアセチル)チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にト リエチルアミン (0.142 mL)を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.160 mL) を 加え、窒素雰囲気下30分間攪拌した。この溶液を3等分し、溶媒を減圧下濃縮した。こ こにN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、ピペリジン (0.112 mL) を加え、室温で 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL)-水(40 mL)で分配した。有機層を飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) で精 製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固 体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物(50 mg)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.03 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m), 7.46 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s), 11.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

[0356]

実施例20 ピロリジン-1-カルボン酸 4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジン-2-イル アミド

2-7ェニルアセチル クロリド (0.054 mL, 0.43 mmol) のアセトニトリル (4.3 mL) 溶液に室温でチオシアン酸カリウム (83 mg) を加えた後、窒素雰囲気下 6.0 $\mathbb C$ で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、ピロリジン-1ーカルボン酸 [4-(4-7)] [4.0 mL] 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温して [4.0 mL] 容液を耐酸エチルと水で分配した。 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=[4.1] [4.0 mL] [4.0 mL]

[0357]

<u>実施例21 モルホリンー4ーカルボン酸 |4-[2-フルオロー4-(3-フェニル アセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジンー2ーイル アミド</u></u>

モルホリンー4ーカルボン酸 [4-(4-r)]-2-7ルオロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド (50 mg) のN, Nージメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソチオシアネート (42 mg) を加え、室温で22時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、る物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色固体として表題化合物 (22 mg, 0.043 mmol, 29 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.32 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s). ESI-MS (m/z): 510 [M+H]⁺.

[0358]

実施例22 1-(3-ジェチルアミノプロピル) <math>-3-[4-(2-フルオロ-4-13-[2-(4-フルオロフェニル)] アセチル] チオウレイド フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-[(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア(100 mg)のテトラヒドロフラン(10 m L)溶液にトリエチルアミン(0.101 mL)を加えた後、氷冷攪拌下にクロロギ酸フェニル(0.0454 mL)を加え、窒素雰囲気下<math>10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、<math>N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン(151 mg)を加え、室温で<math>2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(150 mL)で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI S

ilysia NH、ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにLC-MSにて精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、淡黄色油状物として表題化合物(2.7 mg, 1.9%)を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.09 (6H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.75 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 11 .6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.96 (1H, brs), 12.36 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg.) : 583 [M-H]^-.

[0359]

2-7ェニルアセチル クロリド (0.0523 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下 5.0 Cで 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリンー 4-カルボン酸 [4-(4-アミ)-2-メチルフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド (80 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で 2.1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL)と水 (4 0 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)-エタノール (0.8 mL) に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルでろ物を洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (38 mg, 31 %) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12,43 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 504 [M-H].

[0360]

実施例24 モルホリンー4ーカルボン酸 (4- 2-メチル-4-[3-(4-フル オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ ピリジンー2ーイル) アミド 2- (4-フルオロフェニル) アセチル クロリド (63.2 mg) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下 5 0 ℃で1時間攪拌した 。反応液を室温まで冷却した後、モルホリンー4-カルボン酸 [4-(4-アミノー2 ーメチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と水(60 mL)で分配した。有機層を飽和食塩 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=2:5~酢酸エチル) で精製 した。目的物画分を濃縮し、得られた油状物にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下 に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 皿)ーエタノー ル (0.4㎡) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、 通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (14 mg, 11 %)を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (2H, m), 7.1831 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J=5.8, 8.8 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12,40 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg.) : 522 $[M-H]^-$.

[0361]

<u>実施例 25 ピロリジン-1-カルボン酸 <math>4-[2-メチル-4-(3-フェニルア セチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン<math>-2-4ル アミド</u>

2-フェニルアセチル クロリド (0.0549 mL)のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシ アン酸カリウム (37.3 mg, 0.384 mmol) を加え、窒素雰囲気下50℃で1時間攪拌した 。反応液を室温まで冷却し、ピロリジンー1ーカルボン酸 [4-(4-アミノー2-メ チルフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド (80 mg)を加え、窒素雰囲気下で21時間 攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL)と水 (40 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラ ムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られ た残渣にジエチルエーテル (4 吐)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物を通気乾燥 することにより、無色粉末として表題化合物(51 mg, 41 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H) , m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz) , 8.66 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.) : 488 $[M-H]^-$.

[0362]

実施例26 ピロリジン-1-カルボン酸 (4-12-メチル-4-[3-(4-フル オロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ ピリジンー2ーイル) アミド 2- (4-フルオロフェニル) アセチル クロリド (66.3 mg)のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg) を加え、窒素雰囲気下 5 0 ℃で 1 時間加熱攪拌 した。反応液を室温まで冷却した後、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ -2-メチルフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下 で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 元)と水(60 元)で分配した。有機層を飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃 縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 吐)ーエタノール (0 .4mL)に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾 燥することにより、無色粉末として 表題化合物 (15 mg, 11.5 %) を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.1838 (2H, dd, J=6.0, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.65 (1H, s), 11.71 (1H, s), 12.41 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg.): 506 [M-H]⁻.

[0363]

実施例27 1-(3-ジェチルアミノプロピル) <math>-3-16-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル -1-メチル

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(46.6mg)を加え、同温で2時間攪拌した。 反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪 拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗 争し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をトルエン(lml)-エタ ノール(lml)に溶解させた後、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリ ミジン-4-イル] -1- (3-ジエチルアミノプロピル) -1-メチルウレアのトルエ ン(1.5ml)-エタノール (1.5ml) 溶液を窒素雰囲気下で加え、室温で2時間攪拌した。反 応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI S ilysia NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。粗精製物画分を 濃縮した後、得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia N H, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、減

圧乾燥することにより表題化合物 (6.0mg, 12.5%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=6.8Hz), 1.80 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=5.6Hz), 2.68 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (2H, s), 7.1 5-7.52 (9H, m), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 12.4 0 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 568 $[M+H]^{+}$.

[0364]

<u>実施例28 3- $4-[2-7\nu + 1-4-(3-7) + 1-2 + 1-4 + </u>$

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に 溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム(46.6mg)を加え、同温にて2時間攪拌した 。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間 攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にトルエン(1ml)-エ タノール(1m1)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3- [4-(4-アミノー2-フル オロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4 -イル) ウレア(40.0mg)をエタノール(1ml)に溶解させ、D-10-カンファースルホン酸(24. 9mg)を加えて5分間攪拌した。この反応液に、先に合成した2-フェニルアセチルイソチ オシアネートのトルエンーエタノール溶液 (2ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反 応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナ トリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸 エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)-ヘキサン(1.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化 合物 (10.3mg, 17.5%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.84-3.00 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 551 $[M+H]^+$.

[0365]

窒素雰囲気下、2-7ェニルアセチル クロリド (0.032m1) をアセトニトリル (3m1) に溶解させ、60 $\mathbb C$ にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にアセトニトリル (1.5m1) を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3-[4-(4-r)]-2-r) ループロピル (1.5m1) ウレア (50.0mg) をエタノール (1m1) に溶解し、D-10-カンファースルホン酸 (27.9mg) を加え 5 分間攪拌した。この反応液に、先に合成した 2-r エニルアセチルイソチオシアネートのアセトニトリル溶液 (2m1) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI) Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル= $1:5\sim1:8$)により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5m1) - ヘキサン (1.5m1) を加えて懸濁させた。固体

をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(35.0mg, 49.1%)を白色固体として得た

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.61 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=6.0Hz), 2.69 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.0Hz), 3.74 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (1H, t, J=8.4Hz), 7.26 (1H, s), 7.31 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.55 (1H, brs), 12.43 (1H, brs). ESI-MS (m/z): 594 [M+H]⁺.

[0366]

実施例30 1- (1-メチルピペリジン-4-イル) -3- |4- [2-フルオロ-4 - (3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル|ウレア 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア(50mg)をテトラヒドロフラン(1.3ml)に攪拌下に溶解させた後 、窒素雰囲気、氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン(0.040ml)、クロロギ酸フェニル(0. 040ml)を順次加え、室温に昇温して10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1 Oml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒 留去して {4- [2-フルオロー4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル カルバミック アシド フェニルエステルを粗生成物として得た。 この粗生成物をN、N-ジメチルホルムアミド(1.3ml)に溶解させ、室温にて、N-メチ ルモルホリン(0.100ml)、4-アミノ-1-メチルピペリジン(101mg)を加え、1時間攪拌 した。反応液を酢酸エチル(15ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配した。有 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1)に より精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(lml)-ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(67.6mg, 5 6.2%)を白色固体として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl3) δ (ppm): 1.50-1.72 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 6.13 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.16 (1H, t, J=8.8Hz), 7.27-7.46 (7H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 9.44 (2H, m), 12.58 (1H, brs). ESI-MS (m/z) : 537 [M+H]+.

[0367]

実施例31 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3- <math>4-[4-[4-(1-1)]3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル ウレア 3-[4-(4-r)] -(1-x) -(1-x) -(1-x)ルピペリジン-4-イル)ウレア(60mg)をエタノール(1ml)に攪拌下に溶解させた後、窒素 雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸(39.3mg)を加え5分間攪拌した。フェニルアセチ ルイソチオシアネート(トルエン溶液、1.82 M, 0.074ml)を加え、さらに1. 5時間攪拌 した。反応液に酢酸エチル(30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 ml)を加えて分配 した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫 酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ ィー (Fuji Silysia NH,溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精 製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣をLC-MSにて精製し、目的物画分を濃縮した 。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有 機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル~酢酸エ チル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエ チルエーテル(0.3ml)-ヘキサン(0.1ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥す

ることにより、表題化合物 (2.0mg, 2.2%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.45-1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.

29 (3H, s), 2.88-2.96 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.44 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 533 [M+H]⁺.

[0368]

実施例32 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 | 4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル | アミド

4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミドをエタノール (3.0 配) に溶解させ、 ここに、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸(75.5 mg)を加えて室温で15 分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート(45.5 mg)ートルエン(3.0 mL) 溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 ml)と飽和炭酸 水素ナトリウム水溶液(30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水(30 mL × 3)で洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチ ル)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル(3 瓜)、ヘキサ ン (3 mL) を順次加えて懸濁させた。固体をろ取、ろ物をジエチルエーテル(1 mL)で洗浄 し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(17.8 mg, 18 %)を得た。 ¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $\label{eq:J=2.4, 5.6 Hz} J=2.4, 5.6 \ Hz), \ 7.03 \ (1H, \ d, \ J=9.2 \ Hz), \ 7.24-7.38 \ (6H, \ m), \ 7.45 \ (1H, \ d, \ J=2.4 \ Hz)$), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H, brs), 12.23 (1 H. brs).

ESI-MS (m/z): 577 $[M+H]^+$.

[0369]

<u>実施例33 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル<math>-1-メチルウレア</u></u>

窒素雰囲気下、1-[4-(2-r = 1)] パンー 4-(2-r = 1) パンー 4-(2-r = 1) パンー 4-(2-r = 1) のテトラヒドロフラン(2.0 mL)溶液にトリエチルアミン(0.0488 mL)、クロロギ酸フェニル(0.0329 mL)を順次加え、室温で 1.0 分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。ここに N,Nージメチルホルムアミド(1.0 mL)、N,NージエチルーN'ーメチルプロパンー 1 、3-(2) で 3-(2) で 3-(2)

¹H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.77 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.65 (4H, q, J=7.2 Hz), 2.90 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.89 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.0 7 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.27 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 12.29 (1H, s). ESI-MS (m/z): 567 [M+H]⁺.

[0370]

実施例34 $3-{4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フ$

ェノキシ] ピリジンー2-イル -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル <u>) ウレア</u>

製造例 $1 \ 2 \ 4$ で合成した 3 - [4 - (4 - r = 1)] - 3 - 7 ルオロフェノキシ) ピリジ ンー2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアのテトラ ヒドロフラン溶液(20 mL)を乾固直前まで濃縮した後、エタノール (3.0 mL)を加えた。こ の溶液に、(S)-(+)-10-カンファースルホン酸(48.1 mg)を加え、室温で1 5分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート (29 mg)ートルエン (3.0 mL) 溶 液を加え、さらに室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と飽和炭酸水 素ナトリウム水(30 ml)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水(30 mL × 3)で洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチ ル:メタノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチル エーテル(1 吐)、ヘキサン(5 吐)を加えて懸濁させた。10分間静置した後、上清を除 去し、残った溶媒を減圧留去した。得られた固体を減圧乾燥し、無色粉末として表題化合 物 (20.5 mg, 34.2 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.64-1.76 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.93 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.31-7.33 (2H, m), 7.37-7 .46 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.33 (1H, s)

ESI-MS (m/z) : 551 $[M+H]^+$, 573 $[M+Na]^+$.

[0371]

実施例 35 3-[4-(3-フルオロ-4-<math>3-[2-(4-フルオロフェニル)]ア セチル] チオウレイド フェノキシ) ピリジン-2-イル] -1, 1-ジメチルウレア 窒素雰囲気下、1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェ - 3 - [2 - (4 - 7) + 7] アセチル] チオウレア (26 mg) のテトラ ヒドロフラン (2.0 配) 溶液にトリエチルアミン (0.0175 配)、クロロギ酸フェニル (0 .0118 mL) を順次加え、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をN ,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.0873 mL),ジメチルアミン塩酸塩 (25.6 mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水 (30 mL) 、酢酸エチル(50 mL)を加え、室温で4時間攪拌した後、有機層を分取した。有機層を 飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH, ヘプタン:酢酸エチル =1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、粗精製画分を濃 縮した。得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、目的 物画分を濃縮した。得られた淡黄色固体 (83.7 mg) を酢酸エチル (1 mL) - ヘキサン(3 配)に懸濁させ、固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(4.8 mg, 15.8 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.03 (6H, s), 3.72 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4) , 5.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.73 (1H , d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.29 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg.) : 484 $[M-H]^-$.

[0372]

実施例36 4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ<math>[-2- | [4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ| ピリ ジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (2.0ml) に 2 - フェニルアセチル クロリド (0.040ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (60mg) を加え、同温で3時間攪拌した 。アセトニトリルを減圧留去した後、残渣にトルエン (2.0ml) と飽和炭酸水素ナトリウ

出証特2005-3028511

ム水溶液 (2.0ml) を加えて15分間攪拌した。トルエン層 (0.7ml) を 4 - (4 - アミノフ ェノキシ) -2- 丨[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル] カルボニル アミノ ピリジン(27mg)と(S)-(+)-10-カンファースルホン酸(32mg)のエ タノール (1.0ml) 溶液に室温にて加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩 水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル) により精製した 。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (17.2mg, 44%) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.50-8.70 (1H, b) r), 12.31 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 559 $[M+1]^+$

[0373]

実施例37 4- 2-フルオロー4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド] フェノキシ - 2 - [(4 - オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン 2-アミノ-4- |2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド] フェノキシ ピリジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解さ せた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン(0.080ml)、クロロギ酸フェニル(0.080ml)を滴下した後、室温に昇温して20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナ トリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をN, Nージメチル ホルムアミド (2.5ml) に溶解させ、N-メチルモルホリン (0.2ml) 、4-オキソピペリ ジン塩酸塩一水和物 (272mg) を室温にて加えて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽 和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分 を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物(83.1mg, 63%)を白色 粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.40-2.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.57 (1H, m), 7.20-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.48 (1H, s), 12.46 (1H, s).

[0374]

実施例38 2- - [4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ | -4- |2-フルオロ-4- [3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド] フェノキ シーピリジン

 $4-\{2-フルオロー4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ$ -2-[(4-オキソピペリジンー1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン(38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (15mg)、水素化トリア セトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩 水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=9 5:5)により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより 、表題化合物(22.8mg, 57%)を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4) , 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s). ESI-MS (m/z): 551 $[M+1]^{+}$

[0375]

実施例39 2- | [4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル アミノ|-4-|2-フルオロー4ー[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド]フ ェノキシ ピリジン

4- {2-フルオロー4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ -2- [(4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (38mg) のジ クロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてアゼチジン塩酸塩(17mg)、水素化トリアセト キシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で 順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題 化合物 (31.9mg, 78%) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.50-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 563 [M+1]⁺

[0376]

実施例40 4-12-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ -2- | [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニ ルアミノ ピリジン

2-アミノ-4- {2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド] フェノキシ}ピリジン(66.6mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解 させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン(0.0462ml)、クロロギ酸フェニル(0.05 27ml) を順次滴下した後、室温に昇温して15分間攪拌した。溶媒留去して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解させた後、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(136mg)を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩 水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:メタノール=95 :5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、 表記化合物 (46.3mg, 48%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.47 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.43 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 577 $[M+1]^+$.

[0377]

<u>実施例 $4 \ 1 \ 3 - |6 - [2 - 7 \nu + 1 - 4 - (3 - 7 \mu + 1 \mu </u>$ ェノキシ] ピリミジン-4-イル -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イ ル) ウレア

3- [6- (4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチ ルー1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア(50mg)をエタノール(1ml)に溶解さ せた後、D-10-カンファースルホン酸(62.3mg)を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセ チルイソチオシアネート(トルエン溶液、0.355M, 0.565ml)を加え1時間攪拌した。反応液 に酢酸エチル(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。有機層を

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20m1)、水(20m1)、飽和食塩水(20m1)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH,溶出液;酢酸エチル)により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5m1)ーヘキサン(2.0m1)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物(12.4mg, 16.8%)を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.30-1.72 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2.60-3.10 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.00-7.60 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2,11Hz), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 552 $[M+H]^+$.

[0378]

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド(149mg)を1,2-ジクロロエタン(10ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.175ml) を加えて110℃にて一晩攪拌した。反 応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, Nージメチルホルムアミド (3.4ml) に溶解させた後、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン<math>-2-イル]ー 1, 1-ジメチルウレア(100mg)を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で 分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒 留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸 エチル=1:3) により精製した。粗精製画分を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルと 1 N塩酸で分配した。水層に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾 燥した。溶媒留去して、粗生成物を再度、酢酸エチルと1N塩酸で分配した。水層に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物 をさらに、酢酸エチルと1N塩酸で分配した。水層に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え てアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をもう一度、酢酸エチルと1N 塩酸で分配した。水層に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸 エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒留去して得られた残渣に少量の酢酸エチルと少量のヘキサンを加え、結晶を析出 させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(8.1mg, 5.1%)を淡黄色結 晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.88 (6H, s), 3.73 (2H, brs), 6.56 (1H, m), 7. 11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.86 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

[0379]

<u>実施例 43 4-12-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェノキシ<math>1-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン</u></u>

窒素雰囲気下、2-7ェニルアセトアミド(128mg)を1, 2-300ロエタン(10m1)に溶解させた後、オキザリル クロリド(0.103m1)を加えて120Cにて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-33年ルホルムアミド(3.2m1)に溶解させ、4-(4-72ノ-2-72ルオロフェノキシ) $-2-[(2^2 -1)^2 -1-1$ 2)カルボニルアミノ)ピリジン(100mg)を加え、307間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;n2+サン:酢酸エチル=1:3)により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に酢酸エチル(2m1) -n2+サン(10m1)を

加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(113mg, 7 5%)を白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.74 (2H) , s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70(1H, s), 10.61 (1H, s), 11.04 (1H, s).

[0380]

実施例44 2- [(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ] -4- |2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ|ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド(126mg)を1,2-ジクロロエタン(10ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.101ml) を加えて110℃にて一晩攪拌した。反 応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, Nージメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2-[(ジメチル アミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (90mg) を加え、20分間攪拌した。反応液を酢酸エ チルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)により精製 し、目的物画分を濃縮した。残渣に酢酸エチル(1.5ml)を加えて結晶を析出させた。結 晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(36.3mg, 26%)を白色結晶として得た

 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, m), 7.00-7 .80 (10H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, s), 10.61 (1H, s).

[0381]

実施例45 4- 2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) ウレイド] フェ ノキシ -2- [4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルア ミノ ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (203mg) を1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.174ml) を加えて120℃にて一晩攪拌した。反 応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N,Nージメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) <math>-2-+[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ ピリジン(295mg) を 加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した 。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸 エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、得られた 褐色粉末状の残渣を酢酸エチル(10ml)に溶解し、1 N塩酸(5ml)で抽出した。水層に 1 N水酸化ナトリウム水溶液を滴下して中和した後、一晩攪拌した。析出した固体をろ取 し、水で洗浄した後、60℃にて温風乾燥することにより、表題化合物(116mg, 28%)を淡 桃色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 10.57 (1H, s).

[0382]

実施例46 ピロリジン-1-カルボン酸 | 6-[2-フルオロ-4-(3-フェニル アセチルウレイド) フェノキシ] ピリミジンー4ーイル アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセタミド(905 mg, 6.7 mmol) のジクロロエタン懸濁液(9 0 mL) にオキザリル クロリド(1.75 mL, 20.1mmol) を加え、110℃で12時間攪拌した。 反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にヘキサン(13.4 ml)を 加え、フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液を調整した。窒素雰囲気下、ピロ リジン-1-カルボン酸 [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-

出証特2005-3028511

4ーイル] アミド (40 mg)のN, Nージメチルホルムアミド (1.0ml)溶液に上記フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液 (上清0.948 ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体に酢酸エチル (1.0 ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (47.1 mg, 78.1 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm):1.83 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.25-7.36 (7H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, m), 8.37 (1H, dd, J=1.2 Hz), 9.38 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$.

[0383]

<u>実施例47 ピロリジン-1-カルボン酸 |4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ]</u> ピリジン-2-イル<math>| アミド</u>

ピロリジンー1-カルボン酸 [4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジンー2-イル] アミド (20 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、フェニルアセチルイソシアネート へキサン溶液(0.019 mL) 製造例 1 を加え、室温で 1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチル:メタノール=1:1 に懸濁させた後、固体をろ取し、ろ物をメタノールで洗浄後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (10 mg, 34 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.78 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 11.18 (1H, s).

[0384]

<u>実施例48 モルホリンー4ーカルボン酸 $\{4-[2-7) + 2-4-(3-7) + 2-4-(3-7) + 2-4+(3</u>$

モルホリンー4ーカルボン酸 [4-(4-r)]-2-7ルオロフェノキシ)ピリジンー2ーイル]アミド (54 mg) のN, Nージメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (0.972 mL, 製造例1)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL)と水 (30 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物を酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (9.5 mg, 12%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8,13 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s). ESI-MS (m/z): 516 [M+Na]⁺.

[0385]

実施例 4 9 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - 4 - [2 - フルオロ- 4 - (3 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン- 2 - イル - 1 - メチルウレア 1 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - 3 - [4 - (4 - アミノ- 2 - フルオロフェノキシ) ピリジン- 2 - イル] - 1 - メチルウレア (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (3.4 mL, 製造例 1)を加え、窒素雰囲気下,室温で30分間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.0 mL, 製造例 1)を追加し、室温でさらに30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合溶媒 (1:1,200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15ml) で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した

。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (100 ml)に溶解させ、 $1\,N$ 水酸化ナトリウム水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル (3m1)、ヘキサン (3m1)を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 ($8.3\,mg$, $5.9\,\%$) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 551 $[M+H]^+$.

[0386]

<u>実施例 50 4 - メチルピペラジン-1 - カルボン酸 4 - [2 - フルオロ-4 - (3 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2 - イル アミド</u>

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (80 mg) のテトラヒドロフラン (2.3 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.4 mL、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=1:10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた粗体にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (55.2 mg, 47 %) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.23 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 507 [M+H] $^+$

[0387]

[0388]

ESI-MS (m/z) (neg.): 469 $[M-H]^-$.

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル 出証特2005-3028511] -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (50.0mg) をテトラ ヒドロフラン (2ml) に溶解させた後、フェニルアセチルイソシアネート トルエン溶 液(0.80ml、0.5Mトルエン溶液、製造例1)を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エ チルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル: エタノール=9:1)により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエ ーテル(1ml)-ヘキサン(0.5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することに より表題化合物 (63.1mg, 88.1%) を淡黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.84-2.94 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7 .08-7.19 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.58-7.74 (3H, m), 8.04 (1H, d. J=6.0Hz), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 535 $[M+H]^+$.

[0389]

実施例53 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 | 4-[3-フルオロー4ー(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル|ア ミド

ベンジル 2-[フルオロー4-(2- |[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル] アミノ ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] カルバメート (165 mg)のテトラヒドロフラン(5.0 mL)溶液に10%パラジウム炭素(32.9 mg)を加え、水 素雰囲気下、室温で25時間攪拌した。水素を窒素に置換した後、テトラヒドロフラン(5.0 mL)、10%パラジウム炭素(32.9 mg)を追加し、水素雰囲気下、室温でさらに2時 間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量(4元)のテトラヒドロフランで触媒を洗浄した。

得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート (1.84 止, ヘキサン溶 液、製造例1)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。フェニルアセチルイソシ アネート(1.84 叫, ヘキサン溶液、製造例1)を追加し、さらに1時間攪拌した。反応 酢酸エチル (50 ml)と飽和食塩水(30 ml)を加えて分配した。有機層を 飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得ら れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;ヘプタン :酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、目 的物画分を濃縮した。得られた淡赤色固体 (94 mg) をジエチルエーテル(3 mL) に懸濁さ せた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄後、通気乾燥することにより、 淡赤色粉末として表題化合物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.26-7.39 (7H, m), 8.12 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s). ESI-MS (m/z): 561 $[M+H]^+$.

[0390]

実施例54 3- 4- [3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノ キシ] ピリジン-2-イル -1, 1-ジメチルウレア

ベンジル 4-[2-(3,3-ジメチルウレイド) ピリジン<math>-4-4ルオキシ] -2ーフルオロフェニル カルバメート (86.9 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (21.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で25時間攪拌した。触媒 をろ別し、触媒を少量のテトラヒドロフランで洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチ ルイソシアネート(1.23 凪, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)を加えて分配した。有機層を 飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得ら れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メ タノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた単黄色固体(83.7 mg) に酢酸エチル (1 mL) -ジエチルエーテル (3 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し 、通気乾燥することにより、無色粉末として目的物(48.0 mg, 51.9 %)を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.90 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2) .4, 6.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.46 (7H, m), 8.12 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 474 $[M+Na]^+$.

[0391]

実施例55 N-(3-フルオロ-4- ~2- [(モルホリン-4-カルボニル)アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド 窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(モルホリン-1 ーイル) カルボニルアミノ] ピリジン (106mg) をN, Nージメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (189 mg) 、トリエチル アミン (0.134ml)、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [ト リ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(424mg)を50℃にて 加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1 N水 酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食 塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエ ーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥すること により表題化合物(116mg, 70.6%)を白色粉末として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37-3.41 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4 H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.4563 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.29 (1H, s), 10

[0392]

.27 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

実施例 5.6 N - (4-フルオロフェニル) - N' - (3-フルオロ<math>-4-12-100ロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1 -イル) カルボニルアミノ] ピリジン (47.8mg) をN, N -ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (89.3mg) 、トリエチ ルアミン (0.063ml) 、 (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(200mg)を50℃に て加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに一晩攪拌した。反応液 を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸 エチル~酢酸エチル:エタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮して得ら れた残渣にジエチルエーテルーヘキサン(1:1)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、 通気乾燥することにより表題化合物 (28.7mg, 38.4%) を淡黄色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=2, 6.0 Hz), 6.90 (2H, t, J=8.8Hz), 7.07 (1H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=10.8Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 9.62 (1H, s), 10.08 (1H, brs).

[0393]

実施例57 N-(3-フルオロ-4- 12- [(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ ナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1

ーイル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2m1) に溶解させ、N-(2,4-ジフルオロフェニル) マロニック アシド (51.0mg)、トリエチルアミン (0.033ml)、 ($1\,H-1$, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (105mg)を50 ℃にて加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと $1\,N$ 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ~1:3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーへキサン (3:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。得られた固体をさらに酢酸エチル (1m1) に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (12.5mg, 15.4%)を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.59 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.09 (1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=12.8Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.0, 15.2Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.53 (1H, m).

[0394]

実施例 5.8 N- (2-7)ルオロフェニル)-N'- (3-7)ルオロー $4-\frac{1}{2}$ - $[(\stackrel{\cancel{U}}{U})$ ロリジン- $1-\frac{1}{2}$ ルボニル)アミノ] ピリジン- $4-\frac{1}{2}$ - $[(\stackrel{\cancel{U}}{U})$ ジン- $4-\frac{1}{2}$ - $[(\stackrel{\cancel{U}}{U})$ マロニック アシド (20.0) の $[(\stackrel{\cancel{U}}{U})$ を $[\stackrel{\cancel{U}}{U}]$ とかっと $[(\stackrel{\cancel{U}}{U})$ で $[\stackrel{\cancel{U}}{U}]$ に $[\stackrel{\cancel{U}}{U$

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 12.8Hz), 7.99 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

[0395]

窒素雰囲気下、N-(3-7)ルオロー4 $-\{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)$ アミノ] ピリジンー4ーイルオキシ| フェニル) マロニック アシド (20.0mg) を N, N-ジ メチルホルムアミド (1m1) に溶解させ、室温にて 2, 6-ジフルオロアニリン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=<math>1:5~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1m1) ーヘキサン (1m1) を加えて懸濁させた。固

体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (11.4mg, 44.7%) を白色粉末として得 た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.18 (2H, t, J=8Hz), 7.25-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

[0396]

実施例 60 N - (2-メトキシフェニル) <math>- N' - $(3-フルオロ-4- {2-[(ピ$ ロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4- {2- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミ ノ] ピリジンー 4 ーイルオキシ $\}$ フェニル) マロニック アシド (20.0mg) をN, N - ジ メチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて2-メトキシフェニルアミン (0.011ml)、トリエチルアミン(0.014ml)、($1\,H$ -1,2,3-ベンゾトリアゾール<math>-1-イ ルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(44m g)を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し た。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)により精製した。 目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (lml) ーヘキサン (lml) を加え て懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(15.0mg, 59.1%)を 白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.55 (2H, brs), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.05-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, dd, J=2.8, 12Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.54 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).

[0397]

実施例 6 1 N-シクロヘプチルー<math>N' - (3-フルオロ<math>-4- $\{2-$ [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4- |2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミ ノ] ピリジンー4-イルオキシ フェニル) マロニック アシド (20.8mg) をN, N-ジ メチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてシクロヘプチルアミン (0.010ml) 、ト リエチルアミン (0.014ml) 、 (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(46mg)を加 え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有 機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJIS ilysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)により精製した。目的物 画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(lml) - ヘキサン (lml) を加えて懸濁 させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(19.7mg, 76.6%)を白色粉 末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.74 (10H, m), 1.95 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.99 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.03 (1H, brs), 7.12 (1H, t, J=8.8Hz), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 9.85 (1H, brs).

[0398]

実施例 62 N - $(2-クロロ-4- \{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ]$ ピリジン-4-イルオキシ フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド 窒素雰囲気下、モルホリンー4ーカルボキシリック アシド [4-(4-アミノー3ーク ロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド (93.2mg) をN, N-ジメチルホルムアミ

ド (2ml) に溶解させ、50℃にてN- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (105 mg) 、トリエチルアミン(0.074ml)、($1\,H$ —1,2,3 —ベンゾトリアゾール—1 — イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2 36mg)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にN-(4-7)ルオロフェニル)マロニック アシド (52.6mg) 、トリエチルアミン (0.027ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリ アゾール--1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ ホスフェート(118mg)を追加し、さらに2時間45分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後 、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;へキ サン:酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサ ン (20ml) - 酢酸エチル (2ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥す ることにより表題化合物 (77.1mg, 54.7%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36-3.44 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.63 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

[0399]

実施例 63 N - (4-フルオロフェニル) - N - [2-クロロー4-(2-)[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ ピリジン-4-イルオ キシ)フェニル]マロナミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシ ド [4-(4-r = 1)-3-7 = 1] アフェノキシ)ピリジン-2-4ル] アミド (129mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2m1) に溶解させ、50℃にてN- (4-フルオロフェニ ル) マロニック アシド (183mg) 、トリエチルアミン (0.130ml) 、 (1 H-1, 2, 3 ーベンゾトリアゾール―1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム へ キサフルオロホスフェート(411mg)を加え、5時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却 し、2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1 N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:エタノール=49:1) により精製した。粗精製画分を 濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH 、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=19:1)により精製した。目的物画分 を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、 通気乾燥することにより表題化合物(64.7mg, 35.1%)を白色結晶として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (2H, t, J=7Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.97 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.63

(2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

[0400]

実施例 6 4 N- (2-クロロー4- |2- [(アゼチジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) - N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-ク ロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (186 mg) 、トリエチルアミン (0.131ml) 、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールー1 -イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(4 17mg)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエ チルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(128mg, 81.7%) を淡褐色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08-2.20 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1) H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.10 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

[0401]

実施例 6 5 N- (2-クロロー4- |2- [(ピペリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-ク ロロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] アミド (100mg) をN, Nージメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (171 mg)、トリエチルアミン(0.121ml)、(1 H-1,2,3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3 83mg)を加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:エタノ ール=49:1)により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲ ルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エ タノール=49:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエー テル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することに より表題化合物 (123mg, 81.3%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.86 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 8.13 (1H, d, J=6. 0Hz), 9.16 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

[0402]

実施例 6.6 N - (2-クロロ-4- +2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ]ピリジン-4-イルオキシ フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド 窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノー3-ク ロロフェノキシ) ピリジンー2ーイル] アミド (79.6mg) をN, Nージメチルホルムアミ ド (1.5ml) に溶解させ、50℃にてN- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (1 42mg) 、トリエチルアミン (0.100ml) 、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾールー1 ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (318mg)を加え、同温で2時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル と1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水 、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物 画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) - ヘキサン (5ml) を加えて懸濁 させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(94.5mg, 76.9%)を白色粉 末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H) , d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

[0403]

実施例 6.7 N - $(3-クロロ-4- {2- [(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ] ピ$ リジン-4-イルオキシ フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド 窒素雰囲気下、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.65 (4H, m), 3.32-3.44 (4H, m), 3.46 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.92 (2H, t, J=8.8Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.57 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.41 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

[0404]

実施例 6 8 N- (3-2) ロロー4- $\{2-[(モルホリン-4-カルボニル) アミノ]$ ビリジン-4- $\{4-1\}$ フェニル) - N' - (4-1) カルボニル) マロナミド 窒素雰囲気下、 $\{4-(4-1)\}$ フェニル) - N' - (4-1) カルボニルアミノ] ピリジン (119mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2m1) に 溶解させ、50 にて N- (4-1) に (4-1) で (202mg) に (

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.39 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.27 (1H, s), 10.2 7 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

[0405]

窒素雰囲気下、4-(4-r)フェノキシ)-2-[(ll) ジン-1-(ll) カルボニルアミノ] ピリジン(30mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解させ、50 CにてN-(4-)フルオロフェニル)マロニック アシド(59.5mg)、1 トリエチルアミン (0.042ml)、(1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-(1) イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(134mg)を加え、同温で30 つ間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)-へキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(2mn、33.4%)を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.48 (2H, m),

6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.25 (1H, m) , 10.31 (1H, s).

[0406]

<u>実施例70 N- {4- [2-(3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ</u>] フェニル - N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

メチルウレア (30mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1m1) に溶解させ、50℃にてN -(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (65.1mg) 、トリエチルアミン (0.046ml) 、 (1 H-1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール-1 - イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(146mg)を加え、同温にて1時間30分攪拌 した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配 した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1 :5~1:8) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題 化合物 (43.4mg, 87.4%) を白色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.48 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2. 8, 6.0Hz), 7.15 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.6 9 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 8.85 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1 H, s).

[0407]

実施例 71 N - (4-7)ルオロフェニル) - N ' - (4-12-[(モルホリンー4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(モルホリン-1-イル)カルボ ニルアミノ] ピリジン (30mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室 温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド(30.0mg)、トリエチルアミン(0 .027ml)、(1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチ ルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(85mg)を加え一晩攪拌した。反 応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で 順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3~酢酸 エチル) により精製後、目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (lml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化 合物(45.9mg, 97.5%)を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58-7.66 (2H) , m), 7.70 (2H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 9.23 (1H, brs), 10.25 (1H, b rs), 10.31 (1H, brs).

[0408]

実施例 72 N - (4-フルオロフェニル) - N' - [3-フルオロ<math>-4-(2-1)4 - (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-|[4-(ピロリジ ン-1 - - 1 --ジメチルホルムアミド (2m1) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (77.6mg) 、トリエチルアミン (0.055ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリ アゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ ホスフェート(174mg)を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5~9:1)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン(1/5)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(33.3mg, 29%)を淡桃色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.8 0 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90-4.0 5 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.40 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.19 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

[0409]

<u>実施例 7 3 N- (4-フルオロフェニル) -N'- (4- | [2- (ジメチルアミノ)</u> カルボニルアミノ] ピリジンー4ーイルオキシ -3-フルオロフェニル) マロナミド 窒素雰囲気下、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] ピリジン (22mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解 させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (45 mg) 、トリエチルアミン (0.032m1) 、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール<math> - 1 - 1 - 1 (ジメ チルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(100mg)を室温にて加え、50 ℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した 。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=9:1)により精製した。目的物画分を 濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサン (1/2) を加えて懸濁させた。固 体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (29mg, 82%) を白色粉末として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.4Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0) Hz), 9.03 (1H, s), 9.53 (1H, s).

[0410]

<u>実施例 7 4 N - (4 - フルオロフェニル) - N' - [4 - (2 - アセチルアミノピリジン- 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] マロナミド</u>

N-(4-7)ルオロフェニル) -N'-[4-(2-7)] ピリジンー4ーイルオキシ) -2-7ルオロフェニル] マロナミド (20.6 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 m l) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.043 ml) 、塩化アセチル (0.01 l ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を 加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (9.3 mg, 41%) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.24 (1H, t, J=8.8Hz), 8.35 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

[0411]

<u>実施例 75 N - (4-7)ルオロフェニル) - - N' - [4-(2-7)ロピオニルアミノピリジン- 4- - 4 - 4 + 2 -</u>

N-(4-7)ルオロフェニル) -N'-[4-(2-7)] ジン-4-4ルオキシ) -2-7ルオロフェニル] マロナミド (20.2mg) をN, N-3メチルホルムアミド (0.5mg)

出証特2005-3028511

l) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.042ml) 、塩化プロピオニル (0.01 3ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル) により 精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物(9.0mg, 3 9%) を淡黄色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.6Hz), 2.40 (2H, q, J=7.6Hz), 3. 58 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, t, J=8.8Hz), 8.90 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

[0412]

実施例 7.6 N- (4-フルオロフェニル) - N' - [4-(2-イソブチリルアミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-7ルオロフェニル) -N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド(20.1mg)を<math>N,N-ジメチルホルムアミド(<math>0.5m1) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.040ml)、塩化イソブチリル(0.00 8ml) を室温にて滴下して1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル) によ り精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物(11.7mg 49%)を淡褐色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, d, J=6.8Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz), 2. 53 (1H, m), 3.60 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7 .04 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, t, J=8.8Hz), 9.07 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

[0413]

実施例 7.7 N- (4-フルオロフェニル) - N' - 4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ) ピリジンー4ーイルオキシ] -2-フルオロフェニル マロナミド N-(4-7 ルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-4 ルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (21.3mg) を<math>N, N-ジメチルホルムアミド (0.5mg)1) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.030ml)、シクロプロパンカルボニ ル クロリド (0.010ml) を室温にて滴下して1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナト リウム水溶液 (1.0ml) とメタノール (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出し た。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FU JI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減 圧乾燥することにより表題化合物 (9.6mg, 39%) を白色粉末として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.56 (2H, s), 6.61 (1H, m), 6 .93-7.08 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12-8.17 (2H, m), 8.28 (1H,

[0414]

t, J=8.8Hz), 8.57 (1H, m), 8.79 (1H, m).

<u>実施例78 N-(4-フルオロフェニル)-N'- {2-フルオロ-4-[(}[4-</u> (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル アミノ) ピリジルー4-イルオキシ] フェニル マロナミド

N-(4-7
uオロフェニル)-N'-[4-(2-rミノピリジン-4-7ルオキシ) - 2 - フルオロフェニル]マロナミド (17.0mg)をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解 させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.015ml) 、クロロギ酸フェニル (0.013ml) を 室温にて滴下して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をN, N-ジメチルホ ルムアミド (0.5ml) に溶解させた後、室温にて4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジ ン (80mg) を加えて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、 飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した 。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (2.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を ろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (10.4mg, 41%) を白色結晶として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-3.50 (17H, m), $\bar{3}.59$ (2H, s), 4.20-4.30 (2 H, m), 6.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.03 (1H, t, J=8.8Hz), 8.15 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

[0415]

実施例 79 N- (4-フルオロフェニル) - N' - 4 - [2-(シクロプロパンカル]ボニルアミノ) ピリジンー4ーイルオキシ] -3-フルオロフェニル マロナミド -3-フルオロフェニル] マロナミド (34mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml)に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.047ml)、塩化シクロプロパンカル ボニル (0.016ml) を室温にて滴下して1時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム 水溶液(1.5ml)とメタノール(1.0ml)を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有 機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶 媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶 出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することによ り表題化合物(21.1mg, 53%)を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 6.64 (1H, m), 7 .01-7.26 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.30 (1H, s).

[0416]

実施例 80 N-(2-フルオロー4-12-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) - N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン -2-イル] アミド (48 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液にN-(4 ーフルオロフェニル)マロニック アシド (48 mg)、ベンゾトリアゾールー1 - イルオキ シトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加 え、50℃で2.5時間、ついで室温56時間攪拌した。ここにN-(4-フルオロフェ ニル)マロニック アシッド (48 mg)、 (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(9 6 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに3.3時間攪 拌した。N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (48 mg)、(1 H-1, 2, 3)ーベンゾトリアゾール―1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム へ キサフルオロホスフェート(96 mg) を追加した後、50℃で2.5時間攪拌した。反応液 を酢酸エチル (100 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)に分配した。有機層を 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をLC-MSに て精製し、目的物画分を濃縮した。濃縮後の残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した 。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取し、ろ物をジエチルエーテルで 洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(15 mg, 21 %)を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm):3.37 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 11.6 H z), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.14 (1H , d, J=5.6 Hz), 9.29 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

[0417]

] ピリジン-4ーイルオキシ| フェニル| - N' - (4ーフルオロフェニル) マロナミド N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (30 mg)のテトラヒドロフラン (2.4 配) 溶液にト

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.71 (1H, s), 10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 496 $[M+H]^+$.

[0418]

<u>実施例82 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-フルオロ-4-(2-|[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ| ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド</u>

N- [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド(20 mg)のテトラヒドロフラン(1.6 mL)溶液にトリエチルアミン(0.014 mL)を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル(0.0126 mL)を滴下し、<math>30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド(0.8 mL)、<math>4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(31 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 ml)と<math>1 N水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, n+1):酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をn+10(3 ml),ジエチルエーテル(1 ml)に懸濁させた後、ろ取し、淡黄色粉末として表題化合物(5.0 mg, 17%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 579 $[M+H]^+$.

[0419]

Nー $[4-(2-r \le 1)]$ ピリジンー4ーイルオキシ) -2-7 ルオロフェニル] ー N'ー (4-7) ルオロフェニル)マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.025 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.022 mL) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣の N, Nージメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下に N, Nージエチルー N'ーメチルプロパンー 1, 3-3 アミン (54.3 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FU) I Silysia NH, 溶出液;ヘキサン:酢酸エチル= 1:1~酢

酸エチル)で精製した。粗精製画分を濃縮し、残渣をさらにLC-MSにて精製した後、 目的物画分を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥すること により淡褐色粉末として表題化合物 (4.1 mg, 8.2 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.70 (2H, m), 2.35-2.7 0 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.6, 11.4), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.09 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 569 $[M+H]^+$.

[0420]

実施例 84 N- 4-[2-(3,3-ジメチルウレイド) ピリジン<math>-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル -N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] <math>-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg)のテトラヒドロフラン (2.8 mL) 溶液にト リエチルアミン (0.0245 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0221 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN,N-ジメ チルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液にジメチルアミン (0.175 mL, 2.0Mテトラヒドロ フラン溶液) を加え、室温で5時間攪拌した。ジエチルアミン塩酸塩(35.8 mg)、トリエ チルアミン (0.2 mL) を追加し、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)と1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL)で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム 水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ た残渣をシリカゲルろ過(FUJI Silysia NH)に付した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチ ル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮して 得られた固体をエタノール (0.5 ml) - ジエチルエーテル (2.5 ml) に懸濁させた後、ろ 取し、通気乾燥することにより、淡赤色固体として表題化合物(12.4 mg, 30 %)を得た

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s). ESI-MS (m/z) (neg). : 468 $[M-H]^-$.

[0421]

<u>実施例85 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-(2- ↓[(4</u> - ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル] アミノ ピリジン-4-イルオ キシ) フェニル] マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン(6 ml)<math>-N, N-ジメチルホルムアミド(0.090 ml)溶液にトリエチルアミン (0.042 mL) を加え、氷水浴冷却 下にクロロギ酸フェニル (0.0378 凪) を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃 縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (2.4 LL) 懸濁液に4-(1-ピ ロリジニル) ピペリジン (93 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。 を酢酸エチル(50 ml)と1N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)で分配した。有機層を飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール(0.5 ml)を加えた後、酢酸エチル(1 ml)-ジエチルエーテル(5 ml)を加えて懸濁させ、固体をろ取した。ろ物をジエチルエー テルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (62.4 mg, 71.4 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22-1.54 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.74-1.83 (2H) , m), 2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2,86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.97

出証特2005-3028511

(2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 575 $[M+H]^+$.

[0422]

] -2-メチルフェニル -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド(60 mg)のテトラヒドロフラン(6 ml)-N, <math>N-ジメチルホルムアミド(0.090 ml)溶液にトリエチルアミン(0.042 mL)を加え、氷水浴冷却下にク ロロギ酸フェニル(0.038 吐)を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得 られた残渣のN, Nージメチルホルムアミド(2.4 mL)懸濁液にジエチルアミン塩酸塩(61 mg)、トリエチルアミン(0.106 mL)を加え、室温で7時間20分攪拌した。反応溶液を酢酸 エチル(50 ml)と1N 水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水 で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をエタノール(0.5 ml) ージエチルエーテル(5 ml)に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通 気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物(52.7 mg, 75 %)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.4, 8 .4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5,2, 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 466 $[M+H]^+$.

[0423]

実施例 8.7 N - (4-フルオロフェニル) <math>- N' - $(2-メチル-4- {2-[(ピロ$ リジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温に TN-(4-7)ルオロフェニル) マロニック アシド (189 mg) , トリエチルアミン (0. 5 配), $(1 \, \mathrm{H} - 1$, 2, 3 - ベンゾトリアゾール<math>-1 - 1 ルオキシ) [トリ (ジメチル アミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (425 mg) を加え、50℃で5時 間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 瓜)と水 (60 瓜)で分配した。有機層を飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸 エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸 エチルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥するこ とにより、無色粉末として表題化合物 (70 mg, 45 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.3, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

[0424]

実施例 88 N - (4-フルオロフェニル) <math>- N' - (2-メチル-4- |2-[(モルホリンー4ーカルボニル) アミノ] ピリジンー4ーイルオキシ| フェニル) マロナミド モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温に てN- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (180 mg) , トリエチルアミン (0. 5 凪), (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルア ミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(404 mg) を加え、50℃で5時間

攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL)と水 (60 mL)で分配した。有機層を飽和炭酸水素 ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去 した後、析出した結晶を酢酸エチルに懸濁させ、ろ別した。ろ液を再度濃縮し、残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=1 0:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ た。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色 粉末として表題化合物 (13 mg, 8.4 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4~Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6~Hz), 9.24 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

[0425]

<u>実施例89 Nー(3-フルオロー4- ~2- [3-メチルー3-(1-メチルピペリジ</u> ンー4ーイル) ウレイド] ピリジンー4ーイルオキシ| フェニル) - N' - (4 - フルオ ロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1ーメチルー1ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ウレア(30.0mg)をN,Nージメ チルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (31.7mg) 、トリエチルアミン (0.022ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリア ゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホ スフェート(71mg)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム 水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ トグラフィー(FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル:エタノール=9:1)により精製 した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(1ml)を加えて懸濁させ た。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(15.0mg, 33.8%)を白色固体と して得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, t, J=7Hz), 1.74 (2H, m), 1.96 (2H) , t, J=11.6Hz), 2.23 (3H, s), 2.86 (5H, m), 3.49 (2H, m), 4.05 (1H, m), 6.63 (1H , dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.02 (2H, t, J=8.8Hz), 7.11 (1H, t, J=8.8Hz), 7.21 (1H, d, J=8.8Hz), 7.24-7.36 (1H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0) Hz), 8.89 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 553 $[M+H]^+$.

[0426]

実施例 90 N - (4-フルオロフェニル) - N' - (4-)2 - [3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ|フェニル)マ ロナミド

3- [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチ ルピペリジンー4-イル)ウレア(20mg)をN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解さ せ、室温にてN-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (22.3mg) 、トリエチルア ミン (0.016ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(49.8mg)を加え、30分 間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で分配し た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で順次 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム クロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール= 9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml) -ヘキサン(2ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合 物 (21.3mg, 70.8%) を白色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50-1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, t, J= 12Hz), 2.25 (3H, s), 2.87 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.09 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=2) .0, 6.0Hz), 7.02 (2H, t, J=8.8Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=6.0Hz), 8.87-9.12 (2H, m). $ESI-MS (m/z) : 557 [M+Na]^{+}$.

[0427]

<u>実施例91 N-(2-フルオロー4- |2- [3-メチルー3-(1-メチルピペリジ</u> ンー4ーイル) ウレイド] ピリジンー4ーイルオキシ\ フェニル) - N' - (4 - フルオ ロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、3- [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(40.5mg)-テトラヒドロ フラン(20 mL)溶液 (製造例 1 2 4) にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えた後 、テトラヒドロフランを減圧下に留去した。濃縮された溶液に室温でN-(4-フルオロ フェニル)マロニック アシド (42.6mg) 、トリエチルアミン (0.030ml) 、 (1 H - 1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウ ム ヘキサフルオロホスフェート(95.5mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム 水溶液(15ml)、水(15ml)、飽和食塩水(15ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia N H, 溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=95:5) により精製した。目的物画 分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル (lml) とヘキサン(2ml)を加えて懸濁させ た。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (29.1mg, 48.8%) を淡緑黄色固 体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.48-1.71 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2 .29 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 3.55 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, t, J=8.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 8.26 (1H, t, J=8.0Hz), 8.63 (1H, brs), 8.80 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 553 $[M+H]^+$.

[0428]

N- $(2-フルオロー4- <math>\{2-[(4-メチルー[1, 4] ジアゼパンー$ 実施例92 1-カルボニル) アミノ] ピリジンー<math>4-イルオキシ フェニル) -N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-<math>N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液 にトリエチルアミン (0.0154 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.00833 L)を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にN,N ージメチルホルムアミド (1.0 mL)、1ーメチルホモピペラジン (0.0193 mL) を加え、室 温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)で分配した。有機層を飽 和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られ た固体をヘキサン:ジエチルエーテル=1:1 (3.0 mL) に懸濁させた後、ろ取した。ろ 物を通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物(10.2 mg, 42.8 %)を得た

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (2H, m), 3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.02 (1H, m), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.82 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

 $ESI-MS (m/z) : 539 [M+H]^{+}$.

[0429]

<u>実施例93 N-[2-フルオロー4-(2-{3-メチル-3-[3-(4-メチルピ</u> ペラジン-1-イル) プロピル] ウレイド| ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N , - (4 -フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液 にトリエチルアミン (0.0154 皿) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.00833 mL)を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にN,N ージメチルホルムアミド (1.0 mL)、メチルー [3-(4-メチルピペラジンー1-イル) プロピル] アミン (67.1 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。メチルー [3 - (4 -メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン(34.5 mg)を追加し、室温でさらに3時 間攪拌した。さらにメチルー〔3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル〕アミ ン (34.5 mg) を追加し、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml)と水 (30 ml)で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム(FUJI Silysia NH, 溶出液 ;酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得 られた残渣に酢酸エチル (0.5 mL)、ヘキサン(2.5 mL)を加えて懸濁させた。固体が沈殿 した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧下に留去した。残渣を減圧乾燥することにより 、無色粉末として表題化合物(46.7 mg, 12.4 %)を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68 (2H, m), 2.11-2.60 (11H, m), 2.81 (3H, s) , 3.31 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.4263 (2H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.47 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.78 (2H, m), 2.26-2.78 (11H, m), 2.89 (3H, s), 3 .38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 6.88 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, s), 9.13(1H, s).

ESI-MS (m/z) : 596 $[M+H]^+$.

[0430]

以下に記載された実施例は、実施例1~93に記載された方法に準じて合成された。

[0431]

実施例94 ピロリジン-1-カルボチオイック アシド 4- [3-クロロ-4-(3 ーフェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジンー2ーイル アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.067ml) 、チオシアン酸カリウム (99.1mg) 、4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) チオカルボ ニルアミノ] ピリジン (99.6mg) より表題化合物 (15.7mg, 14.6%) を淡黄色固体として

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.05 (4H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 6.62 (1H, m), 7 .09 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.36 (2H, dd, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 12.42 (1H, s).

[0432]

実施例 9.5 4-13-000-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フエノキシ -2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (0.2ml) 、チオシアン酸カリウム (292mg) 、4-(4 ーアミノー3ークロロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリジン (166mg) より、表題化合物 (88.8mg, 35%) を白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.82 (2H) , s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=3.2Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).

[0433]

<u>実施例96 4- |3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フ</u> ェノキシ -2- [(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (125mg) 、チオシアン酸カリウム (157mg) 、4-(4ーアミノー3-クロロフェノキシ)-2- [(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ] ピリジン (56.2mg) より、表題化合物 (34.3mg, 41%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.84 (2H) , s), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.20-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 9.33 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

[0434]

実施例97 4- 4- [3-(2-シクロプロピルアセチル)チオウレイド] -2-フ ルオロフェノキシ -2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン 2-シクロプロピルアセティック アシド (114.2mg) 、オキザリル クロリド (0.105ml

)、チオシアン酸カリウム(222mg)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2- [(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリジン (103mg) より、表題化合 物 (61.9mg, 42%) を淡黄色結晶として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.02 (1H) , m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.74 (1H) , s), 11.51 (1H, s), 12.66 (1H, s).

[0435]

実施例 98 4-4-[3-(3-x)++>プロピオニル)チオウレイド]フェノキシ| -2- [(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ] ピリジン

3-エトキシプロピオニック アシド (50mg) 、塩化チオニル (0.5ml) 、チオシアン酸 カリウム (81mg)、 4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン<math>-1-イル)カ ルボニルアミノ] ピリジン (50mg) より、表題化合物 (10.2mg, 13%) を淡黄色粉末とし て得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.11 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.90 (4H, m), 2.70 -2.75 (2H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.18-7.21 (2H, m) , 7.52 (1H, s), 7.72-7.75 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 11.50 (1 H, s), 12.51 (1H, s).

[0436]

実施例99 ピペリジン-1-カルボン酸 4-[3-クロロ-4-(3-フェニルア セチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル アミド

ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド(52 mg, 0.15 mmol)、0.1 Mフェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液(7.5 ml, 0.75 mmol)より、無色粉末として表題化合物 (20 mg, 0.03 8 mmol, 25 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz)m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.19 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s). ESI-MS (m/z): 524 $[M+H]^+$.

[0437]

実施例100 アゼチジン-1-カルボン酸 4-[3-クロロ-4-(3-フェニル アセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル アミド

アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド(48 mg, 0.15 mmol) 、0.1 Mフェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液(7.5 ml, 0.75 mmol)より、無色粉末として表題化合物 (27 mg, 0. 054 mmol, 36 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.13 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.95 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.27 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

[0438]

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-[(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレア(100 mg)、クロロギ酸フェニル(0.0454 ml)、N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン(0.151 ml)より、無色粉末として表題化合物(0.8 mg, 0.6 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J=2.2, 11.4 Hz), 8.41 (1H, brs), 8.74 (1H, s), 12.04 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 571 $[M+H]^+$.

[0439]

<u>実施例102 1ーメチルピペリジンー4ーカルボン酸 (4ー |2-フルオロー4-[3-(4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ ピリジンー2ーイル) アミド</u></u>

tーブチル 4ー (4ー $\{2-7$ ルオロー4ー [3-(4-7)ルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ ピリジンー2ーイルカルバモイル) ピペリジンー1ーカルボキシレート (38.8 mg, 0.062 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml)からピペリジンー4ーカルボン酸 (4ー $\{2-7\}$ ルオロー4ー [3-(4-7)ルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ ピリジンー2ーイル) アミド粗生成物を得た (ESI-MS (m/z):526)。この粗生成物、37%ホルマリン水溶液 (0.0231 ml)、酢酸 (0.0142 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (26.3 mg) より、無色粉末として表題化合物 (1.1 mg, 3.29 %) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 1.70-1.83 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.18 (2H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.2, 12.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.76 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 540 $[M+H]^+$.

[0440]

<u>実施例103 モルホリンー4ーカルボン酸 $\{4-[3-メチル-4-(3-フェニル アセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル<math>\}$ アミド</u>

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、モルホリンー4ーカルボン酸 <math>[4-(4-アミノー3-メチルフェノキシ) ピリジンー2-イル] アミド(66 mg)より、淡褐色固体として表題化合物(7.0 mg, 6.9 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.27 (1H, m), 11.74 (1H, s), 12.04 (1H, s).

ESI-MS $(m/z)(neg.):504 [M-H]^{-}$.

[0441]

実施例104 ピロリジン-1-カルボン酸 4-[3-メチル-4-(3-フェニル アセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル| アミド

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、ピロリジ ンー1ーカルボン酸 [4-(4-アミノー3-メチルフェノキシ)ピリジンー2-イル] アミド(62 mg)より、無色粉末として表題化合物(18 mg, 18 %)を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.36 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.70 (1H, brs), 11.73 (1H, s), 12.04(1H, s).

[0442]

実施例105 4- |3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ -2- (シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン 2-アミノー4- (4-アミノー3-クロロフェノキシ) ピリジン (471mg) 、トリエチ ルアミン (0.384ml) 、シクロプロパンカルボン酸 (0.22ml) 、(1 H-1, 2, 3 -ベ ンゾトリアゾールー 1 ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサ フルオロホスフェート(1216mg)より、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(シクロプロピルカルボニルアミノ) ピリジン粗生成物 (63mg) を得た。この粗生成物 (63mg)、2-フェニルアセチル クロリド (97mg)、チオシアン酸カリウム (122mg) よ り、表題化合物(30.6mg, 2工程6.4%)を白色結晶として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.87 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.91 (1H,

[0443]

s), 11.91 (1H, s), 12.40 (1H, s).

実施例106 4- |2ーフルオロー4- [3-(2-シクロプロピルアセチル)ウレイ ド] フェノキシ -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン 2-シクロプロピルアセトアミド (124mg) 、オキザリル クロリド <math>(0.109m1) 、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルア ミノ] ピリジン (79mg) より表題化合物 (8.5mg, 7.7%) を白色結晶として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.17-0.21 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 1.03 (1H) , m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.29 (2H, d, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.30-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.11 (1H, d, J=5) .6Hz), 8.70 (1H, s), 10.70-10.74 (2H, m).

[0444]

実施例107 4- (2-フルオロー4- |3- [2-(4-フルオロフェニル) アセチ ル] ウレイド フェノキシ) -2-[(メチルアミノ) カルボニルアミノ] ピリジン 2- (4-フルオロフェニル) アセトアミド (153.2mg) 、オキザリル クロリド (0.110 m1) 、 4-(4-rミノー2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ) カルボニルアミノ] ピリジン (107mg) より、表題化合物 (9.8mg, 5.6%) を淡黄色粉末として得た

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.15-7.41 (6H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz) , 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 9.15 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.03 (1H, s).

[0445]

実施例108 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- {4- [2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル ウレア 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキ シ) ピリジン-2-イル] ウレア(100 mg, 0.266 mmol) 、フェニルアセチルイソシアネ ート O. 5 Mへキサン溶液 (3.4 ml, 製造例 1)より、無色粉末として表題化合物 (27.1 mg, 19 %) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.35-2.4

6 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.2 7-7.41 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 9. 11 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 537 $[M+H]^+$.

[0446]

実施例109 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 |4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル アミド

tープチル 4- |4- [2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノ キシ] ピリジン-2-イルカルバモイル ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg, 0 .101 mmol) とトリフルオロ酢酸(0.50 ml)からピペリジンー4-カルボン酸 2-フルオロー4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル | アミド粗生成物を得た。 (ESI-MS (m/z) : 492)。この粗生成物、37%ホルマリン水 溶液 (0.0376 ml, 0.505 mmol)、酢酸 (0.0231 ml, 0.404 mmol)、トリアセトキシ水素化 ホウ素ナトリウム (42.8 mg, 0.202 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (51.1 mg, 22.5%) を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.49-1.61 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.25-7.42 (7H, m), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.51 (1H, m)H, s), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 506 $[M+H]^+$.

[0447]

実施例110 ピロリジン-1-カルボン酸 4-[3-メチル-4-(3-フェニル アセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ) ピリジン-2ーイル] アミド (100 mg, 0.32 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート(2.0 ml, 1.0 mmol, 0.5 Mへキサン溶液、製造例1)より、無色粉末として表題化合物 (6.8 mg, 4.5 %)を得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.22 (3H, s), 3.34 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz)d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.64 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.04 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 474 $[M+H]^+$.

[0448]

アセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ) ピリジンー 2-4ル] アミド (80 mg, 0.24 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mへ キサン溶液) (2.0 ml)より、無色粉末として表題化合物 (10.5 mg, 8.8 %) を得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m)), 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.21 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 512 $[M+Na]^+$.

[0449]

実施例112 ピロリジン-1-カルボン酸 4-[2-メチル-4-(3-フェニル アセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノー2-メチルフェノキシ) ピリジンー 2-イル] アミド(80 mg, 0.256 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mへ キサン溶液) (2.0 ml)より、無色粉末として表題化合物 (11.3 mg, 9.32 %) を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.74

(2H, s), 6.49 (1H, d; J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.96 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 496 $[M+Na]^+$.

[0450]

実施例113 N-(4-フルオロベンジル) - N' $-(3-フルオロ<math>-4-{2-[($ ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ フェニル)オキ ザラミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボ ニルアミノ] ピリジン(100mg)、トリエチルアミン(0.132ml)、N-(4-フルオロベンジル) オキザリック アシド (187mg) 、 (1 H - 1 , 2 , 3 -ベンゾトリアゾールー 1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェー ト(419mg)より表題化合物 (74.4mg, 48%) を白色結晶として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.38 (2H) , d, J=6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 7.34-7.40 (3H) , m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, m), 8.11 (1H, d, J =5.6Hz), 8.70 (1H, s), 9.63 (1H, t, J=6.0Hz), 11.03 (1H, s).

[0451]

実施例114 N-(4-フルオロフェニル)-N'-<math>4-[2-(2,2-ジメチル]プロピオニルアミノ) ピリジンー4ーイルオキシ] -2-フルオロフェニル マロナミド N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.0mg) 、トリエチルアミン (0.020ml) 、塩化 ピバロイル (0.009ml) より表題化合物 (3.7mg, 15%) を淡黄色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.29 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.63 (1H, m), 6.90-6 .93 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, t, J=8.8Hz), 8.69 (1H, brs), 8.90 (1H, brs).

[0452]

実施例115 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-2-[(2-ジメチルア ミノ) アセチルアミノ] ピリジンー4ーイルオキシ -2-フルオロフェニル) マロナミ

N- (4-フルオロフェニル) <math>-N' - [4-(2-アミノピリジン<math>-4-イルオキシ)-2 - フルオロフェニル] マロナミド (50mg) 、トリエチルアミン (0.088ml) 、 N , N-ジメチルグリシン (65mg) 、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールー <math>1 - 1 ルオキ シ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(278mg)よ り表題化合物 (8.6mg, 14%) を白色粉末として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.37 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.55 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.29 (1H, t, J=8.8Hz), 8.57 (1H, br s), 8.79 (1H, brs), 9.69 (1H, brs).

[0453]

実施例116 (4-3-7)ルオロ-4-[2-(4-7)ルオロフェニルカルバモイル) アセチルアミノ] フェノキシ ピリジンー2ーイル) カルバミック アシド メチルエ ステル

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン<math>-4-イルオキシ)- 2 - フルオロフェニル] マロナミド (11.3mg) 、トリエチルアミン (0.016ml) 、クロ ロギ酸メチル (0.0044ml) より表題化合物 (5.0mg, 39%) を白色粉末として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, m), 7.00 -7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, m), 10.1 1 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.29 (1H, s).

[0454]

実施例117 N $-(4-{2-[3-(3-5)]} (3-5)$ エチルアミノプロピル) -3-3 メチルウ レイド] ピリジン-4 - - - 1フェニル) マロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル) - 3-[4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2 - - 1 - 1 - 3 + 4 + 1 +) マロニック アシド (76.3 mg), トリエチルアミン (0.0539 ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (171 mg)より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.31-2.6 0 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz) , 7.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.21 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 10.50 (1H, s).

[0455]

 $| _{2} | _{2} | _{3} | _{2} | _{3} | _{2} | _{3} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2} | _{2}$ ロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキ シ) ピリジンー2ーイル] ウレア (50 mg) 、N- (4ーフルオロフェニル) マロニック アシド (78.7 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホ スフェート (176 mg) より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42 %) を得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 2.37 (2H , m), 2.43 (4H, q, J=6.8 Hz), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5 .8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s). ESI-MS (m/z) : 555 $[M+H]^{+}$.

[0456]

実施例119 N $-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウ$ レイド] ピリジン-4-イルオキシ -2-メチルフェニル) -N' - (4-フルオロフ ェニル) マロナミド

 $\frac{1}{N-[4-(2-r)]}$ ミノピリジンー4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド(60 mg) 、トリエチルアミン(0.042 ml)、クロロギ酸 フェニル(0.038 ml)、N, NージエチルーN' ーメチルプロパンー1, 3ージアミン(93.000)lmg)より、無色粉末として表題化合物 (7.4 mg, 8.6 %) を得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H) , s), 2.36 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4, 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 7 .17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.64 (1H, s), 10.02 (1H, brs) , 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 565 $[M+H]^+$.

[0457]

<u>実施例120 N- [4-(2-アセトアミノピリジン-4-イルオキシ) -2-メチル</u> フェニル] - N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

N-[4-(2-rミノピリジン-4-1ルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド(60 mg)、トリエチルアミン(0.027 ml)、塩化アセチ

出証特2005-3028511

ル (0.053 ml)より、無色結晶として表題化合物 (33.7 mg, 51 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.6, 8 .6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 7,62-7,66 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 459 [M+Na]⁺.

[0458]

実施例 $1 \ 2 \ 1$ N- (4-7)ルオロフェニル)-N'- (3-3) - (3-

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.53 (4H, m), 6.51 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.16 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.20 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS (m/z): 508 $[M+H]^+$.

[0459]

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) & (ppm): 1.80 (4H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (2H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.60-7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.61 (1H, s), 10.23 (2H, s). ESI-MS (m/z): 492 [M+H] $^+$.

[0460]

<u>実施例123 N- (4- |2-[3-(3-i)x+n)x+n) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ|-2-i0ロフェニル) - N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド</u>

1-[4-(4-r)]-3-(2-i) ピリジンー2ーイル] -3-(2-i) チルアミノエチル)ウレア (95.9mg) 、N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (150mg) 、トリエチルアミン (0.106ml) 、 (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(337mg)より表題化合物 (79.7mg, 56.3%) を淡黄色粉末として得た。

 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (6H, t, J=7.2Hz), 2.49-2.52 (6H, m), 3.19 -3.21 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.2 5 (3H, m), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.63 (2H, dd, J=5, 7Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8 .07 (1H, d, J=6.0Hz), 8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 10.30 (1H, s)

[0461]

<u>実施例124 N-(2-クロロ-4-|2-[3-(3-モルホリン-4-イルプロピル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) -N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド</u>

1ー [4ー(4ーアミノー3ークロロフェノキシ)ピリジンー2ーイル] -3-(3-モ ルホリンー4ーイルプロピル) ウレア(100mg)、Nー(4ーフルオロフェニル)マロニ ック アシド (146mg) 、トリエチルアミン (0.103ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾト リアゾールー1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオ ロホスフェート(328mg)より表題化合物 (90.1mg, 62.4%) を白色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.22-2.40 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0,6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.13 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

[0462]

<u>実施例125 N- $[2-クロロ-4-(2-{3-[3-(4-メチルピペラジン-1]}$ </u> -イル) プロピル] ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ) フェニル<math>]-N'-(4-7)ルオロフェニル) マロナミド

4-メチルピペラジンー1-イル)プロピル] ウレア(100mg)、N-(4-フルオロフェ ニル) マロニック アシド (151mg) 、トリエチルアミン (0.107ml) 、 (1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(339mg)より表題化合物(79.7mg, 55.8%)を白色粉末として

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.58 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.22-2.48 (10H, m) , 3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7. 25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.30 (1H, brs).

[0463]

<u>実施例126 N- [2-クロロー4-(2- |3-[3-(ジェチルアミノ) プロピル</u></u>] ウレイド ピリジンー4ーイルオキシ)フェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) マロナミド

1- [4-(4-アミノー3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -3-(3-ジ エチルアミノプロピル) ウレア (100mg) 、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (151mg) 、トリエチルアミン (0.107ml) 、 (1 H - 1, 2, 3 -ベンゾトリアゾ ールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホス フェート(339mg)より表題化合物 (70.9mg, 48.7%) を白色粉末として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.46 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2, 5.6Hz), 6.92 (1H, m), 7 .15-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.65 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.07 (2H, m), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

[0464]

<u>実施例127 N-(3-フルオロ-4- |2-[(ピロリジン-1-カルボニル)</u>アミ *J*] ピリジン−4−イルオキシ フェニル) −N' − (ピリジン−2−イル) マロナミド N- (3-フルオロ-4- |2- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジンー 4-イルオキシ フェニル) マロニック アシド (70.0mg) 、2-アミノピリジン (16.4m g) 、トリエチルアミン (0.0363ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1 16.0mg)より表題化合物 (11.9mg, 14.3%) を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (2H, m), 8.10 (2H, m), 8.33 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.68 (1H, s).

[0465]

実施例128 N-(3-フルオロ<math>-4-12-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミ <u>ノ</u>] ピリジン−4−イルオキシ フェニル) −N' − (チオフェン−2−イル) マロナミ $\stackrel{-}{
m N} (3-フルオロー4- <math>\{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジンー$ 4ーイルオキシ フェニル) マロニック アシド (70.0mg) 、チオフェンー2ーイルアミ ン (69.4 mg) 、トリエチルアミン (0.097 ml) 、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフ ェート(77.0mg)より表題化合物(50.1mg, 59.5%)を白色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 3.52 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd, J=3.6, 5.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 13.2Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, s), 10.54 (1H, brs), 1 1.40 (1H, brs).

実施例129 N-(3-フルオロ-4- |2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミ ノ] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) -N'-メチル-N'-フェニルマロナミド $N-(3-フルオロー4-\{2-[(ピロリジンー<math>1-$ カルボニル) アミノ] ピリジンー 4-イルオキシ| フェニル) マロニック アシド (70.0mg) 、メチルフェニルアミン (0.0 283ml) 、トリエチルアミン (0.0243ml) 、 (1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェー ト(77.0mg)より表題化合物(45.4mg, 53.1%)を白色粉末として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.44 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.12 (2H, t, J=8.4Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.16-7.30.36-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d , J=6.0Hz), 10.39 (1H, brs).

[0467]

実施例130 N- |4-[6-(3,3-ジメチルウレイド) ピリミジン<math>-4-イルオ + シ] - 3 - フルオロフェニル <math>|-N'| - (4 - フルオロフェニル) マロナミド $N-\{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フ$ ルオロフェニル マロニック アシド (36.0mg) 、4 - フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン(0.013 ml)、($1\, H-1$, 2 , $3\, -$ ベンゾトリアゾールー $1\, -$ イ ルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(42. 2mg)より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

[0468]

実施例131 N $-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ<math>-4-\{6-[($ ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ フェニル) マロナ ミド

4- (4-アミノー2-フルオロフェノキシ) -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボ ニルアミノ] ピリミジン(50mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド(93.5mg) 、トリエチルアミン (0.066ml) 、 (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (210mg)より表題化合物 (68.0mg, 86.7%) を淡褐色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.32-3.48 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, t, J=9Hz), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (2H, dd, J=5,9Hz), 7.77 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 10.26 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

[0469]

実施例132 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ<math>-4-16- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ フェニル) マロナミド

4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボ ニルアミノ] ピリミジン($50 ext{mg}$)、N-(2 , 4-ジフルオロフェニル)マロニック ア シド (102mg) 、トリエチルアミン (0.066ml) 、 (1 H - 1 , 2 , 3 -ベンゾトリアゾー ルー1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフ ェート(210mg)より表題化合物 (74.3mg, 91.4%) を淡褐色固体として得た。 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.41 (4H, brs), 3.58 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

[0470]

実施例133 N-(2,4-ジフルオロフェニル $)-N'-\{4-[6-(3,3-ジ)]$ メチルウレイド) ピリミジンー4ーイルオキシ] -3-フルオロフェニル マロナミド 1-[4-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-2-イル] -3-ジメ チルウレア (30mg) 、N- (2, 4-ジフルオロフェニル) マロニック アシド (66.5mg)、トリエチルアミン(0.043 ml)、($1\,H-1$, 2 , $3\,-$ ベンゾトリアゾールー $1\,-$ イ ルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(137 mg)より表題化合物 (5.4mg, 10.7%) を淡黄色固体として得た。 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.25

-7.42 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.57 (1H, brs), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

[0471]

実施例134 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ<math>-4-(6-1)4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4 -アミノー2 -フルオロフェノキシ) ピリミジンー4 -イル] アミド (30mg) 、N - (4ーフルオロフェニル) マロニック アシド (30mg) 、トリエチルアミン (0.021ml) 、 (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(66mg)より表題化合物(31.0mg, 71.4%)を淡 黄色固体として得た。

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2 .18-2.28 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.05 (2H, t, J=8.8Hz), 7.16 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

[0472]

実施例135 N-(4-16-[([1,4'] ビピペリジニル<math>-1'-カルボニル) アミノ] ピリミジンー4ーイルオキシ| -3ーフルオロフェニル| -N' - (4ーフルオ ロフェニル) マロナミド

[1, 4'] ビピペリジニルー1' ーカルボキシリック アシド [6ー(2ーフルオロー 4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (43mg) 、10%パラジウム炭素 (21mg) より [1, 4'] ビピペリジニルー1' ーカルボキシリック アシド [6-(4 -アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗生成物として得 た。これと、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (38mg) 、トリエチルア ミン (0.027ml) 、 (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(85mg)より表題化合物 (28.8mg, 50.2%) を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.38-1.78 (5H, m), 1 .90 (2H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, m), 7.05 (2H, t, J=8.4Hz), 7.17 (1H, t, J=8.4Hz), 7.23 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 594 $[M+H]^+$.

[0473]

実施例136 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-+[4-(ピロリジンー1ーイル) ピペリジンー1ーカルボニル] アミノ ピリジンー4ーイルオキシ) フェ ニル] マロナミド

 $4-(4-アミノフェノキシ) -2-\{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1$ -イル] カルボニルアミノ $\}$ ピリジン(30 mg)、N-(4-7 ルオロフェニル)マロニックアシド (31mg) 、トリエチルアミン (0.016ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリアゾ ールー1ーイルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホス フェート(69mg)より表題化合物 (22.6mg, 51.3%) を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.56 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6. 96-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.44-7.66 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 8.98-9. 18 (2H, m).

[0474]

実施例137 N $-(4-{2-[([1,4]] ビピペリジニル<math>-1,-$ カルボニル) ナミド

4-(4-アミノフェノキシ) -2- +[4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ $\}$ ピリジン(30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (30mg) 、トリエチルアミン (0.021ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリア ゾールー1ーイルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホ スフェート(67mg)より表題化合物(37.9mg, 86.9%)を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):0.88 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.35-1.75 (5H, m), 1. 85 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.09 (2H, m), 6. 56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz),6.94-7.10 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 8. 04 (1H, d, J=6.0Hz), 9.01 (2H, brs).

[0475]

<u>実施例138 N $-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウ</u></u>$ レイド] ピリジンー4ーイルオキシ フェニル)- \mathbb{N} '-(4ーフルオロフェニル) マロ ナミド

[4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバミックアシド フェニルエ ステル (60mg) 、N, NージエチルーN' ーメチルプロパンー1, 3ージアミン (98.6mg) より3- [4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-(3-ジエチル アミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物(69mg)を10% パラジウム炭素(72mg)を用いて接触水素添加反応を行い、3-[4-(4-アミノフェ ノキシ) ピリジンー2-イル] -1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレ アを粗生成物として得た。この化合物(63.5mg)、N-(4-7)ルオロフェニル)マロニ ック アシド (67mg) 、トリエチルアミン (0.048ml) 、 (1 H-1, 2, 3 -ベンゾトリ アゾールー1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ ホスフェート(151mg)より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2Hz), 1.78 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.60-2.73 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.48 (2H, brs), 6.55 (1H, m), 6.98 (2H, t, J=9.2Hz), 7.04 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=3.2, 5.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.21 (2H, brs).

[0476]

実施例139 N- 4- [6-(3,3-ジメチルウレイド) ピリミジンー<math>4-イルオ キシ] -3-フルオロフェニル|-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド $N-~\{4-~[6-(3,~3-ジメチルウレイド)~ ピリミジン<math>-4-$ イルオキシ]-3-フ ルオロフェニル マロニック アシド (36.0mg) 、4 - フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン(0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾールー<math>1-1ルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(42.2mg)より表題化合物(33.2mg, 74.0%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

[0477]

<u>実施例140 1- |4- |3-クロロー4- [3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド] フェノキシ| ピリジン-2-イル| -3-ジエチルウレア</u>

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₅) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.20-7.40 (5 H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.37 (1H, s).

[0478]

実施例 141 $4-|3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ <math>12-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン +-NMR Spectrum (CDC13) <math>\delta$ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.20-7.60 (7H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 561 $[M+Na]^+$

[0479]

実施例 142 $4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ}-2-[(1-メチルピペリジン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン <math>^{1}$ H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.50-1.90 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.54 (1H, s), 11.90 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

[0480]

<u>実施例143 4- (3-2) (3-2) (2-フェニルアセチル) チオウレイド</u> フェノキシ(3-2) (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.28-7.4 0 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6Hz), 10.23 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.39 (1H, s).

[0481]

実施例 144 4-|3-メトキシ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ <math>|-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.35 (1H, s).

[0482]

¹H-NMR Spectrum (CDC1₃) δ (ppm): 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.30-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz).

[0483]

実施例146 4- |4- [3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェニル ア ミノー6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.81 (2H) , s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.65 (1H, s), 10.31 (1H, s).

[0484]

実施例147 2- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] -4- |2-フルオロ-3 - [2-(tert-ブチル) アセチルチオ] ウレイドフェノキシ| ピリジン

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.04 (9H, s), 2.38 (2H, s), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8 .8Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.94 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.72 (1H, s).

[0485]

実施例148 1- |4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フ ェノキシ] ピリジン-2-イル -3- [3-(モルホリン-4-イル)プロピル]ウレ

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.27-2.36 (6H, m), 3.16 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.2~Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.09 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

[0486]

実施例149 1- |4- [3-クロロー4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フ ェノキシ] ピリジン-2-イル -3- [3-(1-メチルピペラジン-4-イル) プロ ピルーウレア

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29 (10H, m), 3.1 4 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 596 $[M+H]^+$.

[0487]

実施例150 ェノキシ] ピリジンー2ーイル -3- (3-ジエチルアミノプロピル) ウレア

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, m), 2.44 (6H) , m), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz) =2.8 Hz), 8.09 (3H, m), 9.19 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs). ESI-MS (m/z): 569 $[M+H]^+$.

[0488]

実施例151 3-[4-(4-3-[2-(4-7)] テセチル] チオ ウレイド フェノキシ) ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.71 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.03 (2H, m), 7.06-7.24 (5H, m), 7.32 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz).

[0489]

実施例152 $1-(4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレ$ イド] フェノキシ ピリジン-2-イル) -3-エチルウレア

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.82 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.2 0-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m), 9.13 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.38 (1H, s).

[0490]

実施例153 モルホリンー4ーカルボン酸 4-[3-メチルー4-(3-フェニル アセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル| アミド

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4) .4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.23(1H, s), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s).

 $ESI-MS (m/z) : 512 [M+Na]^{+}$.

[0491]

実施例154 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3- |4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル ウレア

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.06 (3 H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.44 (1 H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=5) .6 Hz), 8.11 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 10.50 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 533 $[M+H]^+$.

[0492]

<u>実施例155 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-- [2-(ジメチルアミノ</u>) カルボニルアミノ] ピリジンー4ーイルオキシ フェニル) ージフルオロマロナミド 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.20 -7.31 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, m), 11.05 (1H, s) , 11.14 (1H, s).

ESI Mass: 488 [M+1]+

[0493]

実施例156 N-(3-フルオロ<math>-4-12-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (6H, s), 3.65 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.59 (1H, br), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.34 (1H, brs).

[0494]

<u>実施例157 N-(3-フルオロ-4- 12- [(ジメチルアミノ) カルボニルアミノ</u>

 $\overline{^{1}}$ H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.96 (2H, quint, J=7.2Hz), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz) z), 3.01 (6H, s), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05(1H, d, J=5.6Hz), 9.32 (1H, s).

[0495]

ーイルカルボニル) アミノ] ピリジンー4ーイルオキシ -2ートリフルオロメチルフェ ニル)マロナミド

 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.88 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.49 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=5.4Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 546 $[M+H]^+$, 568 $[M+Na]^+$.

[0496]

ルオキシ] -2-トリフルオロメチルフェニル $\}$ - N' - (4-フルオロフェニル) マロ ナミド

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.78 (4H, m), 1.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.16 (2H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.03 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, s). ESI-MS (m/z): 517 [M+H]⁺, 539 [M+Na]⁺.

[0497]

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.42 (2H, m), 0.61-0.64 (2H, m), 2.53-2.5 6 (1H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, m), 7.14-7.20 (3 H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 9.03 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.30 (1H, s).

[0498]

<u>実施例 161 N - (2-クロロ-4- | 2-[(1-メチルピペリジン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ| フェニル) - N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド</u></u>

 $^{1}\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, t, J=2.4Hz), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, t, J=9.2Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 9.71 (1H, d, J=12Hz), 10.32 (1H, b rs), 10.52 (1H, s).

[0499]

<u>実施例162 N-シクロプロピル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド</u>

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, d, J=4.0Hz), 8.69 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

[0500]

実施例163 N-4-[6-(3,3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオ キシ] -3-フルオロフェニル - N'-メチル-N'-フェニルマロナミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 7.10-7 .30 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 10.40 (1H, brs).

[0501]

<u>実施例164 N-(3-フルオロ-4- |6- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ| フェニル) -N' -メチル-N' -フェニルマロナミド</u>

 1 H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.21 (5H, brs), 3.25-3.55 (4H, m), 7.10-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

[0502]

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.47 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.23 (1H, s).

[0503]

<u>実施例166 1-|6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)</u> フェノキシ] ピリミジン<math>-4-イル|-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア</u>

[6-(2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジンー4-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (190mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させた 後、4-アミノー1-メチルピペリジン(176mg)-N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液 (20ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、 飽和食塩水 (20ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、1-[6 - (2-フルオロー4-ニトロフェノキシ) ピリミジンー4-イル] -3- (1-メチル ピペリジン-4-イル)ウレア (200mg) を粗精製物として得た。この粗精製物 (200mg) をメタノール(5ml)ーテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下に10% パラジウム炭素 (109mg) を加えた。系内を水素置換して一晩攪拌後、系内を窒素置換し た。触媒をろ過後、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にジエチル エーテル (2.5ml) -ヘキサン (5.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥す ることにより、1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イ ル] -3- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (183mg) を粗精製物として得た

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (36.6mg) にチオシアン酸カリウム (53 .8mg) とアセトニトリル (3ml) を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷 した後、反応液に酢酸エチル(20ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え30 分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒留去してフェニルアセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。 1-[6-(4-アミノー2-フルオロフェノキシ) ピリミジンー4ーイル] <math>-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (50mg)をエタノール(1ml)に溶解させた後、D-10 -カンファースルホン酸(64.6mg)を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオ シアネート-トルエン(1.5ml)溶液を加え4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)、飽 和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム 水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾 燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silys ia NH, 溶出液;酢酸エチル)により精製後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエ チルエーテル(0.5ml)-ヘキサン(2.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥す ることにより、表題化合物(13.5mg, 18.1%)を白色粉末として得た。 1 H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1.40-1.62 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.20 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.25-7.52 (6H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.93 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.96 (1H, m), 12.47 (1H, s).

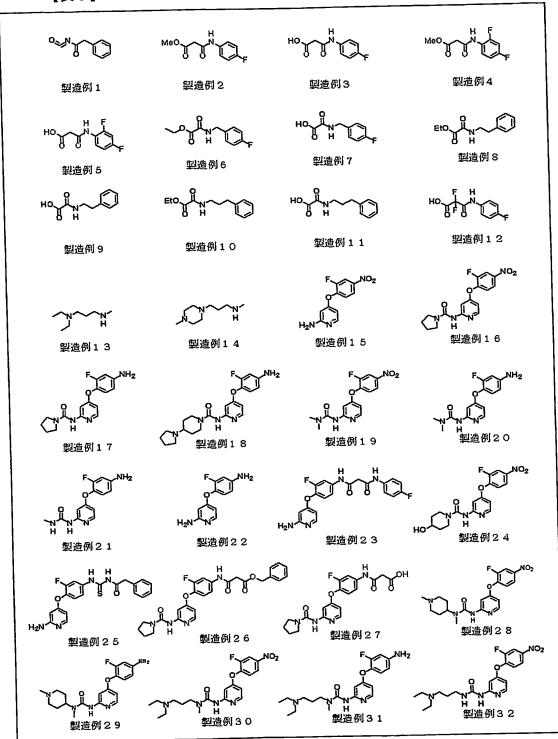
[0504]

ESI-MS (m/z): 538 $[M+H]^+$.

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を、以下の表8~表20に 示す。

[0505]

【表8】



[0506]

【表9】

[0507]

【表10】

[0508]

【表11】

[0509]

【表12】

[0510]

【表13】

[0511]

【表14】

[0512]

【表15】

[0513]

【表16】

[0514]

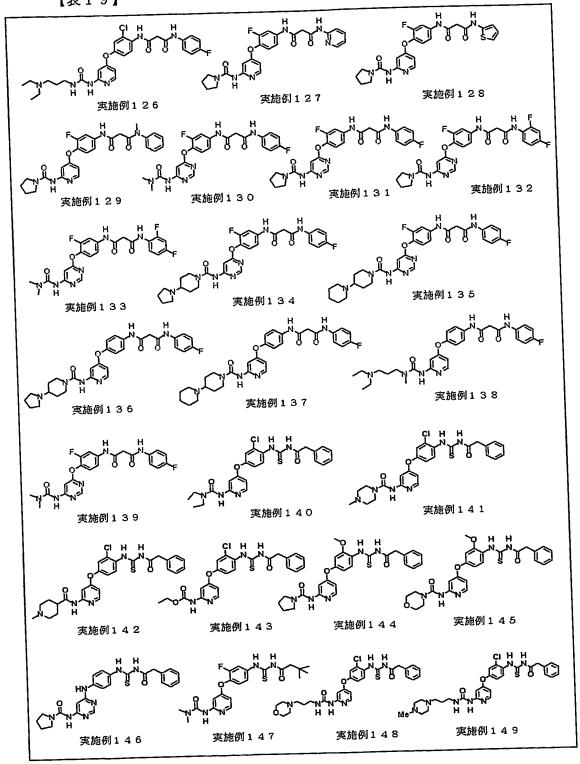
【表17】

[0515]

【表18】

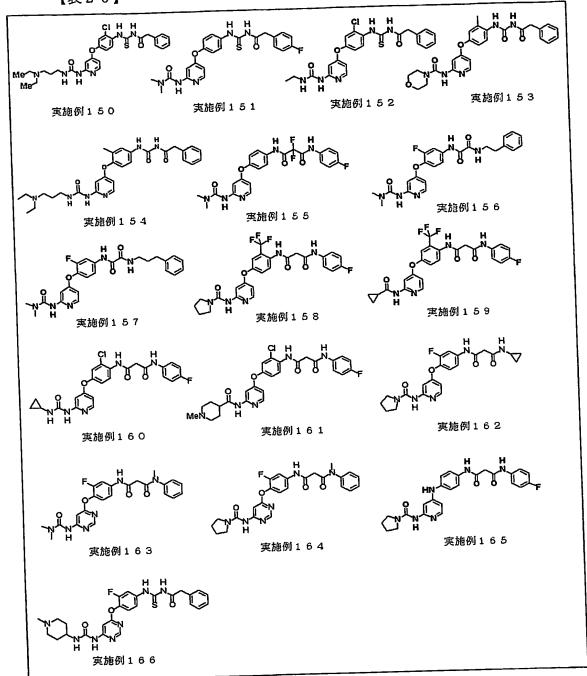
[0516]

【表19】



[0517]

【表20】



【産業上の利用可能性】

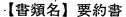
[0518]

本発明に係る化合物は、優れたHGFR阻害作用を有し、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌 、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新 生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。



SEQUENCE LISTING

<110>	Eisai Co., Ltd.	
<120>	Novel Pyridine Derivatives and Pyrimidine Derivatives	
<130>	EP04EE0201	
<160>	2	
<170>	PatentIn version 3.1	
<211> <212>		
<220> <223>	an artificially synthesized primer sequence	
<400> ccggcc	l ggat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa	33
<210> <211> <212> <213>	33	
<220> <223>	an artificially synthesized primer sequence	
<400> ttaatt	2 ctgc agctatgatg tctcccagaa gga	33



【要約】

【課題】 優れた肝細胞増殖因子受容体(HGFR)阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、 血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物もしくはその塩またはそれらの水和 物を提供する。

【解決手段】

一般式

【化1】

(式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基などを意味する。 R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基などを意味する。 R^8 は、水素原子などを意味する。 R^9 は、 C_{1-6} アルキル基などを意味する。 V^1 は、酸素原子などを意味する。 V^2 は、酸素原子または硫黄原子を意味する。 V^1 は、酸素原子などを意味する。 V^2 は、酸素原子または硫黄原子を意味する。 V^2 は、式ー V^2 に表される基または窒素原子などを意味する。 V^2 は、酸素原子などを意味する。 V^3 に、酸素原子などを意味する。 V^3 に

【選択図】 なし

特願2004-054451

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日 [変更理由] 住 所

氏 名

1990年 8月29日

新規登録

東京都文京区小石川4丁目6番10号

エーザイ株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003701

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP

Number: 2004-054451

Filing date: 27 February 2004 (27.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in

compliance with Rule 17.1(a) or (b)

